

Universidad  
Rey Juan Carlos

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

# Relación entre marcadores inflamatorios y escalas de riesgo cardiovascular

Autora:

**María Teresa de Jesús Gómez**

Directores:

**Jesús M<sup>a</sup> San Román Montero**

**Antonio Zapatero Gaviria**

**Madrid, 2012**



### RESUMEN

---

#### ANTECEDENTES:

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico difuso y multisistémico que implica al sistema vascular, metabólico e inmunitario, que inicialmente cursa de forma silente pero termina manifestándose clínicamente de forma local o sistémica. Es responsable de la mayoría de los eventos cardiovasculares, que son actualmente la primera causa de mortalidad global a nivel mundial. La estimación del riesgo cardiovascular para poder prevenir la aparición de dichos eventos es fundamental. Disponemos de escalas de estratificación del riesgo cardiovascular poblacional que permiten guiar las actuaciones terapéuticas preventivas.

#### OBJETIVOS:

Sobre la hipótesis de que los niveles séricos de los marcadores inflamatorios se relacionan con la estimación del riesgo cardiovascular calculado por escalas se pretende:

1. Determinar la relación entre los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), Interleucinas (IL-10, IL-13, IL1b, IL-2, IL-6, IL-5, e IL-4), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, y VCAM-1) y anticuerpos frente a Proteína de choque Hsp60 (Ab anti- Hsp 60 totales), en un grupo de pacientes sin evento cardiovascular diagnosticado y en un grupo de enfermos con enfermedad isquémica coronaria crónica.
2. Determinar si existe asociación entre el grado de control de factores de riesgo cardiovascular (PAS, colesterol total, colesterol LDL y HDL) según los criterios de la ATP III, incluyendo a la categoría de síndrome metabólico, con los niveles plasmáticos de los distintos marcadores inflamatorios.
3. Determinar el riesgo cardiovascular en pacientes sin evento cardiovascular diagnosticado, con las escalas de Framingham- Wilson (1998), Framingham D'Agostino (2008), SCORE, REGICOR y DORICA y en los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica crónica a través de la escala Framingham D'Agostino (2000) para eventos subsecuentes.
4. Determinar si existe relación entre los niveles de marcadores inflamatorios y el riesgo cardiovascular estimado por las diferentes escalas.

### **METODOLOGÍA.**

Se plantea un estudio seroepidemiológico, analítico, para comparar los niveles séricos de marcadores inflamatorios y el riesgo cardiovascular estimado por distintas escalas de riesgo cardiovascular en una muestra de pacientes con y sin enfermedad cardiovascular previa.

La muestra estudiada fue de 425 pacientes como subanálisis de los proyectos proyectos FIS PI 031677 “Marcadores de Inflamación y de Activación Endotelial, e Infección por Chlamydomphila Pneumoniae en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo, y Enfermedad Isquémica Crónica del Corazón”, a cargo de D. Jesús Esteban Hernández y el proyecto CAM 2005/00155/001 “Chlamydia Pneumoniae, proteínas de choque y enfermedad coronaria”, a cargo de D. Jesús M<sup>a</sup> San Román Montero.

Los datos sociodemográficos y la información clínica se obtuvieron a partir de la historia clínica del paciente y mediante un formulario diseñado al efecto, y los datos analíticos a través de la extracción de una muestra de sangre. Los marcadores inflamatorios fueron analizados por ELISA y Citometría de Flujo. Los valores de riesgo cardiovascular de cada paciente fueron calculados mediante algoritmos de sintaxis SPSS según lo descrito en las publicaciones originales de cada escala

### **CONCLUSIONES:**

A continuación enumero las conclusiones del estudio de acuerdo a los objetivos propuestos:

1. Se objetivaron diferencias significativas en los niveles séricos de algunos de los marcadores inflamatorios estudiados al comparar los pacientes con enfermedad vascular previa frente a aquellos sin enfermedad cardiovascular previa. El grupo de pacientes sin enfermedad cardiovascular presentaron niveles significativamente inferiores de Proteína C Reactiva y de IL5 y significativamente superiores de IL1b e IL6 a los de los pacientes con enfermedad previa.
2. Se objetivaron diferencias significativas en los niveles séricos de algunos de los marcadores inflamatorios estudiados al contrastarlos según los factores de riesgo y las categorías de control definidas en el Adult Treatment Panel III (ATP III), concretamente Hipertensión arterial, Perfil lipídico (c-LDL y c-HDL) y Síndrome metabólico.

- 2.1. Respecto a la Hipertensión arterial: pese a que la existencia del antecedente de Hipertensión arterial se asoció de forma significativa e independiente con un nivel elevado de VCAM1, no se detectó una asociación lineal significativa independiente entre el grado de control de la hipertensión arterial y niveles elevados de marcadores inflamatorios.
  - 2.2. Respecto al perfil lipídico LDL, los niveles de IL1b, IL6 e IL13 fueron significativamente inferiores en las categorías de control del LDL-c definidas como Óptimo, Perióptimo y Borderline alto en comparación a las categorías Alto o Muy Alto. Sin embargo, ajustado al resto de los factores de riesgo, sólo se detectó como independiente de forma significativa una relación lineal inversa entre los niveles de c-LDL y los de VCAM1.
  - 2.3. Respecto a los niveles de C-HDL, los niveles de PCR, IL 1b, IL6 y AcHsp60 fueron significativamente superiores en las pacientes con HDL-c menor de 40mg/dl. Se objetivo una relación lineal independiente al resto de los factores de riesgo entre tener HDL-c menor de 40 mg/dl y niveles elevados de PCR.
  - 2.4. Respecto del Síndrome Metabólico, se detectaron niveles significativamente elevados de PCR, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-2, TNF- $\alpha$  e IL-6 en los pacientes con Síndrome Metabólico, pero no se detectaron diferencias significativas en los pacientes con Síndrome Metabólico Premórbido. La condición de tener Síndrome Metabólico se asoció de forma significativa e independiente a tener niveles elevados de PCR y TNF- $\alpha$ , y el ser diabético se asoció de forma significativa e independiente a tener niveles elevados de AcHsp60.
3. Las escalas de riesgo cardiovascular aplicadas presentaron una correlación moderada a fuerte entre sí (Dorica, Regicor, Framingham) y débil – moderada con la escala de mortalidad cardiovascular del Score. Se encontraron diferencias significativas en la clasificación de riesgo cardiovascular bajo, moderado, alto y muy alto entre las diversas escalas utilizadas.
  4. Se detectaron diferencias significativas entre los niveles de marcadores inflamatorios y el riesgo cardiovascular estimado por las diferentes escalas:
    - 4.1. En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular previo se evidenciaron niveles significativamente superiores de PCR y AcHsp60 en las categorías de riesgo Alto o Muy Alto respecto a las categorías de Moderado o Bajo riesgo, según las escalas de estimación del riesgo cardiovascular de Framingham D'Agostino, Framingham de Wilson, Framingham para eventos duros y DORICA. Igualmente se detectaron niveles significativamente superiores de ICAM1 y VCAM1 en las categorías Alto o Muy Alto riesgo respecto a las categorías de Moderado o Bajo riesgo, según las escalas de SCORE.

- 4.2. Las asociaciones descritas se mantuvieron significativas una vez ajustadas al tratamiento con estatinas y al índice de masa corporal pero no se encontró significación estadística al ajustar por los factores de riesgo cardiovascular habituales en la determinación del riesgo.
- 4.3. En el grupo de pacientes que habían sufrido un evento cardiovascular previo se detectaron niveles significativamente superiores de TNF- $\alpha$ , IL-13, IL-4 e VCAM1 en las categorías Alto o Muy Alto riesgo respecto a las categorías de Moderado o Bajo riesgo, según las escalas de Framingham para eventos subsecuentes.
- 4.4. Se detectó una asociación significativa entre tener niveles elevados de TNF- $\alpha$  y presentar un elevado riesgo cardiovascular según la escala de Framingham para eventos subsecuentes, que fue independiente de estar tratado con estatinas o tener un IMC elevado, sin embargo, no se evidenció que esta asociación fuera independiente de los factores de riesgo cardiovascular.

## ÍNDICE

---

1. Introducción.....	15
1.1. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares.....	15
1.1.1. Definición de enfermedad cardiovascular.....	15
1.1.2. Mortalidad y Morbilidad cardiovascular .....	18
1.1.2.1. Mundial.....	18
1.1.2.2. Europea.....	23
1.1.2.3. Española.....	34
1.1.2.4. Comunidad de Madrid.....	39
1.1.3. Análisis de los factores que influyen sobre la mortalidad cardiovascular: .....	43
1.2. Inflamación y Aterosclerosis.....	50
1.2.1. Conceptos.....	50
1.2.2. Evolución anatomopatológica de la placa de ateroma .....	51
1.2.3. Etiopatogenia de la aterosclerosis.....	54
1.2.4. Inflamación en aterosclerosis.....	56
1.2.4.1. Respuesta inmune implicada en la aterosclerosis.....	56
1.2.4.2. Inflamación y trombosis .....	62
1.2.5. Significado de los mediadores inflamatorios .....	63
1.2.5.1. Proteína C Reactiva (PCR).....	63
1.2.5.2. Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ).....	71
1.2.5.3. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).....	74
1.2.5.4. Interleucinas (IL-10, IL-13, IL1b, IL-2, IL-6, IL-5, e IL-4 .....	76
1.2.5.5. Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, y VCAM-1) .....	80
1.2.5.6. Anticuerpos frente a Proteína de choque Hsp60 (Ab anti- Hsp 60 totales) ..	81
1.2.6. Modelos de función de los marcadores inflamatorios en la enfermedad cardiovascular .....	83
1.3. Riesgo cardiovascular .....	84
1.3.1. Concepto de riesgo cardiovascular.....	86
1.3.2. Factores de riesgo cardiovascular: .....	87
1.3.2.1. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular.....	87
1.3.2.2. Síndrome metabólico .....	92
1.3.3. Cálculo del riesgo cardiovascular: .....	95
1.3.4. Escalas de riesgo cardiovascular:.....	96

1.3.4.1.	Prevención Primaria.....	96
1.3.4.2.	Prevención Secundaria.....	101
1.3.5.	Otras escalas de riesgo cardiovascular .....	102
1.3.6.	Validación de las escalas de riesgo en población española:.....	104
1.3.7.	Nuevas estrategias del cribado del riesgo cardiovascular .....	106
1.3.7.1.	Paciente vulnerable.....	106
1.3.7.2.	Nuevos marcadores de riesgo.....	108
1.4.	Resumen de la Introducción .....	114
2.	Hipótesis y Objetivos: .....	117
2.1.	Hipótesis.....	117
2.2.	Objetivos .....	117
2.2.1.	General:.....	117
2.2.2.	Específicos.....	117
3.	Material y Método .....	121
3.1.	Diseño de la Investigación .....	121
3.2.	Población del estudio.....	121
3.3.	Criterios de inclusión.....	121
3.3.1.	Criterios de inclusión de los casos .....	121
3.3.2.	Criterios de inclusión de los controles .....	122
3.4.	Criterios de exclusión.....	122
3.5.	Muestreo.....	123
3.6.	Sujetos del estudio.....	124
3.7.	Recogida de datos.....	125
3.8.	Extracción de la muestra.....	125
3.9.	Procedimientos de laboratorio .....	125
3.10.	Determinaciones analíticas.....	126
3.10.1.	Factores de inflamación.....	126
3.10.1.1.	Interleucinas:.....	126
3.10.1.2.	Proteína C Reactiva ultrasensible .....	127
3.10.2.	Factores de activación endotelial (ICAM-1, VCAM-1) y anticuerpos anti-HSP60 humana .....	128
3.11.	Determinación de Riesgo cardiovascular .....	129
3.12.	Variables a medir .....	129
3.12.1.	Variables sociodemográficas e índices antropométricos .....	130
3.12.2.	Variables Factores de Riesgo Cardiovascular.....	130

3.12.2.1.	Hipertensión arterial .....	130
3.12.2.2.	Hiperlipemia .....	131
3.12.2.3.	Diabetes.....	132
3.12.2.4.	Tabaco .....	132
3.12.2.5.	Síndrome metabólico .....	133
3.12.2.6.	Antecedentes familiares y personales.....	133
3.12.2.7.	Otros factores de riesgo .....	134
3.12.2.8.	Medicación cardiovascular .....	135
3.12.3.	Variables Analíticas.....	136
3.12.4.	Riesgo cardiovascular .....	137
3.13.	Análisis de datos .....	138
3.13.1.	Análisis por objetivos. Estudio Descriptivo.....	138
3.13.2.	Estudio Analítico.....	139
3.14.	Aspectos éticos y legales .....	141
4.	Resultados.....	145
4.1.	Descripción de la población del estudio.....	145
4.1.1.	Edad y sexo .....	145
4.1.2.	Factores de riesgo cardiovascular principales.....	148
4.1.2.1.	Hipertensión arterial: .....	149
4.1.2.2.	Diabetes.....	150
4.1.2.3.	Hipercolesterolemia .....	151
4.1.2.4.	Tabaquismo .....	152
4.1.3.	Factores de riesgo cardiovascular predisponentes: .....	154
4.1.3.1.	Obesidad. Índice de masa corporal (IMC): .....	155
4.1.3.2.	Ejercicio físico: .....	157
4.1.3.3.	Antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular:.....	158
4.1.4.	Factores de riesgo cardiovascular condicionales: .....	159
4.1.4.1.	Hipertrigliceridemia:.....	159
4.1.5.	Número de factores de riesgo cardiovascular:.....	160
4.1.6.	Alcohol:.....	161
4.1.7.	Síndrome metabólico: .....	162
4.1.8.	Medicación cardiovascular:.....	164
4.2.	Análisis de la muestra.....	165
4.2.1.	Control de los factores de riesgo:.....	165

4.2.1.1.	Valores de tensión arterial según clasificación de la Guía Europea (2007):	165
4.2.1.2.	Control del colesterol según clasificación del ATP III:.....	166
4.2.2.	Riesgo cardiovascular:.....	167
4.2.3.	Marcadores inflamatorios:.....	172
4.2.3.1.	Marcadores inflamatorios y Grupo:.....	172
4.2.3.2.	Marcadores inflamatorios y Sexo: .....	173
4.2.3.3.	Marcadores inflamatorios y Edad: .....	175
4.2.3.4.	Marcadores inflamatorios y Antecedentes Familiares de Cardiopatía Isquémica:	178
4.2.3.5.	Marcadores inflamatorios e Hipertensión arterial: .....	178
4.2.3.6.	Marcadores inflamatorios, y categorías de control de la Presión arterial Sistólica según la Guía Europea: .....	181
4.2.3.7.	Marcadores inflamatorios y Diabetes:.....	183
4.2.3.8.	Marcadores inflamatorios e Hiperlipemia: .....	185
4.2.3.9.	Marcadores inflamatorios y categorías de control del colesterol del ATPIII:	185
4.2.3.10.	Marcadores inflamatorios y Tabaco: .....	192
4.2.3.11.	Marcadores inflamatorios y Obesidad:.....	195
4.2.3.12.	Marcadores inflamatorios y tratamiento con Estatinas: .....	195
4.2.3.13.	Marcadores inflamatorios, Síndrome Metabólico y Síndrome Metabólico Premórbido: .....	196
4.2.4.	Análisis multivariable de marcadores inflamatorios y Factores de riesgo cardiovascular: .....	197
4.2.5.	Marcadores inflamatorios y riesgo cardiovascular:.....	203
4.2.5.1.	CONTROLES .....	204
4.2.5.2.	CASOS:.....	215
4.2.6.	Análisis multivariable de riesgo cardiovascular y marcadores inflamatorios:.....	219
5.	Discusión .....	227
5.1.	Diseño del estudio y Metodología .....	227
5.2.	Prevalencia de los Factores de Riesgo Cardiovascular.....	231
5.2.1.	Grupo Control .....	231
5.2.2.	Grupo de Casos .....	234
5.3.	Síndrome Metabólico.....	240
5.4.	Grado de control de los Factores de riesgo .....	243
5.4.1.	Hipertensión Arterial: .....	243

5.4.2. Hiperlipemia .....	245
5.4.3. Diabetes Mellitus.....	247
5.5. Marcadores inflamatorios y Factores de riesgo cardiovascular:.....	249
5.5.1. Hipertensión arterial: .....	249
5.5.2. Diabetes Mellitus y Síndrome Metabólico .....	250
5.5.3. Hiperlipemia .....	252
5.5.4. Tabaco .....	253
5.6. Riesgo cardiovascular e inflamación .....	255
6. Conclusiones:.....	261

<b>INDICE DE ABREVIATURAS:</b>	
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PP</b>	Presión de pulso
<b>CT</b>	Colesterol Total
<b>LDL-c</b>	Colesterol LDL
<b>HDL-c</b>	Colesterol HDL
<b>ATPIII</b>	Adult Treatment Panel
<b>JIS</b>	Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention
<b>Fram Agostino</b>	Framingham D'Agostino 2008
<b>Fram. Wilson</b>	Framingham de Wilson 1998
<b>Fram. Hard events</b>	Framingham para eventos duros
<b>Regicor Hard events</b>	REGICOR para eventos duros
<b>Fram subsec 2 años</b>	Framingham D'Agostino 2000 para eventos subsecuentes a 2 años
<b>Fram subsec 4 años</b>	Framingham D'Agostino 2000 para eventos subsecuentes a 4 años
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva de alta sensibilidad < 10 (hs CRP)
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	Interferón gamma
<b>IL10</b>	Interleucina 10
<b>IL13</b>	Interleucina 13
<b>IL 1b</b>	Interleucina 1b
<b>IL2</b>	Interleucina 2
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Factor de Necrosis Tumoral alfa (Tumoral Necrosis Factor)
<b>IL6</b>	Interleucina 6
<b>IL5</b>	Interleucina 5
<b>IL4</b>	Interleucina 4
<b>ICAM1</b>	Molécula de adhesión intracelular 1 (Intracelular adhesion molecule)
<b>VCAM1</b>	Molécula de adhesión vascular 1 (Vascular adhesion molecule)
<b>Hsp60</b>	Anticuerpos frente a Proteínas de choque 60 (Heat shock protein)



## Introducción



## 1. Introducción

---

### 1.1. *Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares*

#### 1.1.1. **Definición de enfermedad cardiovascular:**

Considero oportuno, antes de analizar la situación epidemiológica de la enfermedad cardiovascular, aclarar los términos utilizados en las diferentes bases de datos respecto a las enfermedades cardiovasculares.

La clasificación más aceptada es la CIE-10 (Clasificación Internacional de las Enfermedades). (Tabla 1)

*Enfermedad del Sistema Circulatorio (CIE-10 I00-I78):* Incluye toda la patología que afecta al sistema cardiovascular: fiebre reumática aguda, enfermedades cardíacas reumáticas crónicas, enfermedades hipertensivas, enfermedades isquémicas del corazón, enfermedad cardiopulmonar y enfermedades de la circulación pulmonar y otras enfermedades cardíacas como las pericarditis, valvulopatías, endocarditis , miocarditis , arritmias, insuficiencia cardíaca; las enfermedades cerebrovasculares y las enfermedades arteriales.

*Enfermedades isquémicas del corazón (CIE-10 I20- I25):* Incluye la angina de pecho, el infarto agudo de miocardio, infarto subsecuente del miocardio, complicaciones posteriores al infarto, otras enfermedades isquémicas agudas y la enfermedad isquémica crónica cardíaca.

*Enfermedades cerebrovasculares (CIE-10 I60-I69):* Incluye tanto las formas isquémicas como hemorrágicas de los accidentes cerebrovasculares agudos, las secuelas de los mismos y otros trastornos cerebrovasculares.

Tabla 1: CLASIFICACIÓN CIE-10

<b>CAPITULO IX: ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO</b>	
<b>Fiebre reumática aguda</b>	
I00	Fiebre reumática sin mención de complicación cardiaca
I01	Fiebre reumática con complicación cardiaca
I02	Corea reumática
<b>Enfermedades cardíacas reumáticas crónicas</b>	
I05	Enfermedades reumáticas de la válvula mitral
I06	Enfermedades reumáticas de la válvula aórtica
I07	Enfermedades reumáticas de la válvula tricúspide
I08	Enfermedades valvulares múltiples
I09	Otras enfermedades reumáticas del corazón
<b>Enfermedades hipertensivas</b>	
I10	Hipertensión esencial (primaria)
I11	Enfermedad cardiaca hipertensiva
I12	Enfermedad renal hipertensiva
I13	Enfermedad cardiorenal hipertensiva
I15	Hipertensión secundaria
<b>Enfermedades isquémicas del corazón</b>	
I20	Angina de pecho
I21	Infarto agudo del miocardio
I22	Infarto subsecuente del miocardio
I23	Ciertas complicaciones presentes posteriores al infarto agudo del miocardio
I24	Otras enfermedades isquémicas agudas del corazón
I25	Enfermedad isquémica crónica del corazón
<b>Enfermedad cardiopulmonar y enfermedades de la circulación pulmonar</b>	
I26	Embolia pulmonar
I27	Otras enfermedades cardiopulmonares
I28	Otras enfermedades de los vasos pulmonares
<b>Otras formas de enfermedad del corazón</b>	
I30	Pericarditis aguda
I31	Otras enfermedades del pericardio
I32	Pericarditis en enfermedades clasificadas en otra parte
I33	Endocarditis aguda y subaguda
I34	Trastornos no reumáticos de la válvula mitral
I35	Trastornos no reumáticos de la válvula aórtica
I36	Trastornos no reumáticos de la válvula tricúspide
I37	Trastornos de la válvula pulmonar
I38	Endocarditis, válvula no especificada
I39	Endocarditis y trastornos valvulares en enfermedades clasificadas en otra parte
I40	Miocarditis aguda
I41	Miocarditis en enfermedades clasificadas en otra parte
I42	Cardiomiopatía
I43	Cardiomiopatía en enfermedades clasificadas en otra parte
I44	Bloqueo auriculoventricular y de rama izquierda del haz
I45	Otros trastornos de la conducción
I46	Paro cardiaco
I47	Taquicardia paroxística
I48	Fibrilación y aleteo auricular
I49	Otras arritmias cardíacas
I50	Insuficiencia cardiaca
I51	Complicaciones y descripciones mal definidas de enfermedad cardiaca
I52	Otros trastornos cardiacos en enfermedades clasificadas en otra parte

CLASIFICACIÓN CIE-10 (cont.)

<b>CAPITULO IX: ENFERMEDADES DEL SISTEMA CIRCULATORIO</b>	
<b>Enfermedades cerebrovasculares</b>	
I60	Hemorragia subaracnoidea
I61	Hemorragia intraencefalica
I62	Otras hemorragias intracraneales no traumáticas
I63	Infarto cerebral
I64	Accidente vascular encefálico agudo, no especificado como hemorrágico o isquémico
I65	Oclusión y estenosis de las arterias precerebrales sin ocasionar infarto cerebral
I66	Oclusión y estenosis de las arterias cerebrales sin ocasionar infarto cerebral
I67	Otras enfermedades cerebrovasculares
I68	Trastornos cerebrovasculares en enfermedades clasificadas en otra parte
I69	Secuelas de enfermedad cerebrovascular
<b>Enfermedades de las arterias, de las arteriales y de los vasos capilares</b>	
I70	Arteriosclerosis
I71	Aneurisma y disección aórticos
I72	Otros aneurismas
I73	Otras enfermedades vasculares periféricas
I74	Embolia y trombosis arteriales
I77	Otros trastornos arteriales o arteriolas
I78	Enfermedades de los vasos capilares
I79	Trastornos de las arterias, de las arteriolas y de los vasos capilares en enfermedades clasificadas en otra parte
<b>Enfermedades de las venas y de los vasos y ganglios linfáticos, no clasificados en otra parte</b>	
I80	Flebitis y tromboflebitis
I81	Trombosis de la vena porta
I82	Otras embolias y trombosis venosas
I83	Venas varicosas de los miembros inferiores
I84	Hemorroides
I85	Varices esofágicas
I86	Varices de otros sitios
I87	Otros trastornos de las venas
I88	Linfadenitis inespecifica
I89	Otros trastornos no infecciosos de los vasos y ganglios linfáticos
<b>Otros trastornos y los no especificados del sistema circulatorio</b>	
I95	Hipotensión
I97	Trastornos del sistema circulatorio consecutivos a procedimientos, no clasificados en otra parte
I98	Otros trastornos del sistema circulatorio en enfermedades clasificadas en otra parte
I99	Otros trastornos y los no especificados del sistema circulatorio

## 1.1.2. Mortalidad y Morbilidad cardiovascular

### 1.1.2.1. Mundial:

La enfermedad isquémica cardíaca y las enfermedades cerebrovasculares son la primera y segunda causa de muerte, respectivamente, de forma global a nivel mundial. Sólo en los países con bajos ingresos económicos (*low-income countries*) las enfermedades infecciosas superan en mortalidad a las enfermedades cardiovasculares [1].

La enfermedad isquémica cardíaca produce 7,25 millones de muertes anuales (un 12,8% de todas las muertes) y la enfermedad cerebrovascular es responsable de 6,15 millones de muertes anuales (un 10,8%). (Tabla 2)

Tabla 2: Diez primeras causas de muerte en el mundo[1]

World	Deaths in millions	% of deaths
Ischaemic heart disease	7.25	12.8%
Stroke and other cerebrovascular disease	6.15	10.8%
Lower respiratory infections	3.46	6.1%
Chronic obstructive pulmonary disease	3.28	5.8%
Diarrhoeal diseases	2.46	4.3%
HIV/AIDS	1.78	3.1%
Trachea, bronchus, lung cancers	1.39	2.4%
Tuberculosis	1.34	2.4%
Diabetes mellitus	1.26	2.2%
Road traffic accidents	1.21	2.1%

Si se analiza las causas de mortalidad por grupos de edad las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en el grupo de mayores de 60 años tanto en varones como mujeres.

Aunque la tasa de mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca y por enfermedad cerebrovascular está descendiendo en los países de altos ingresos,

la tendencia es ascendente en los de ingresos medios y bajos.

Se prevé que la mortalidad por enfermedad cardiovascular de forma global seguirá creciendo. Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,6 millones de personas por enfermedad cardiovascular, sobre todo por cardiopatías y accidentes vasculares cerebrales y se prevé que sigan siendo la principal causa de muerte (Ilustración 1, Ilustración 2).[2, 3]

Ilustración 1: Mortalidad proyectada según causa de muerte

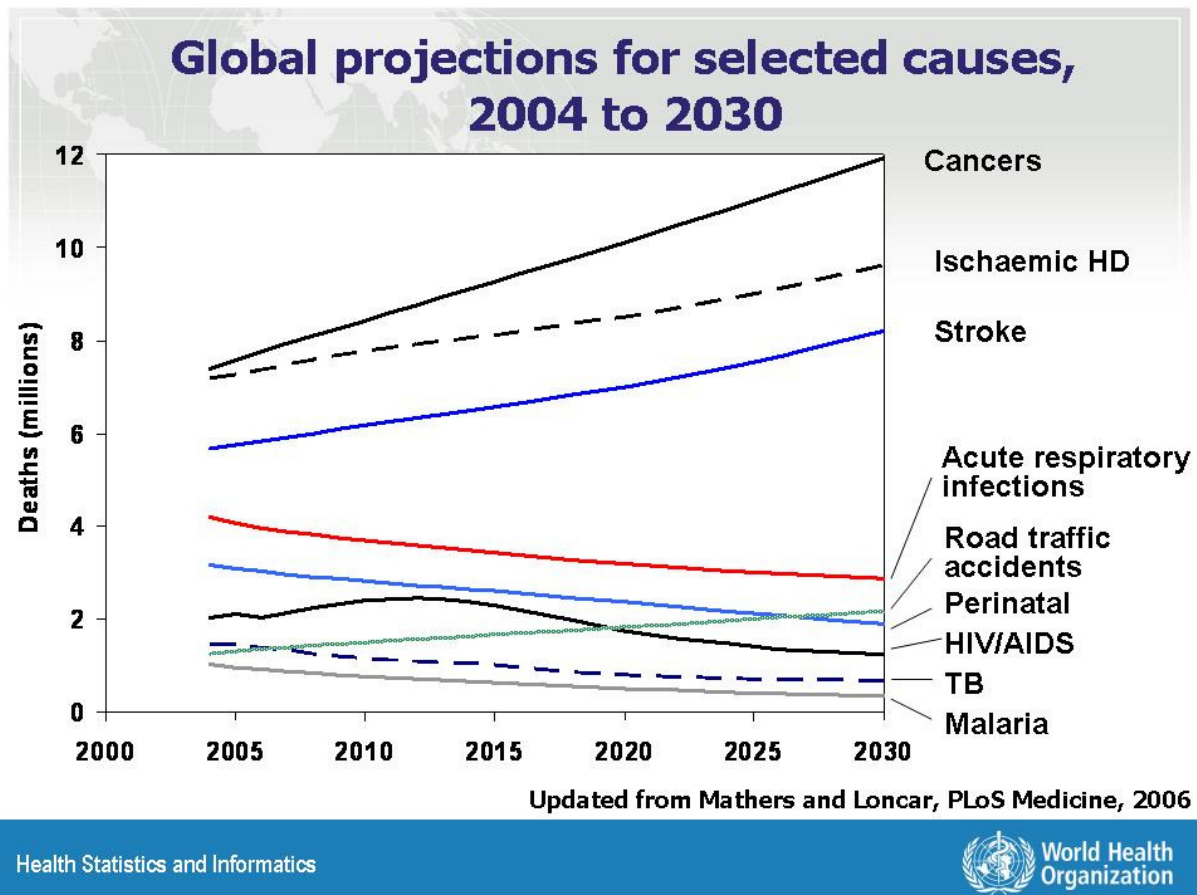
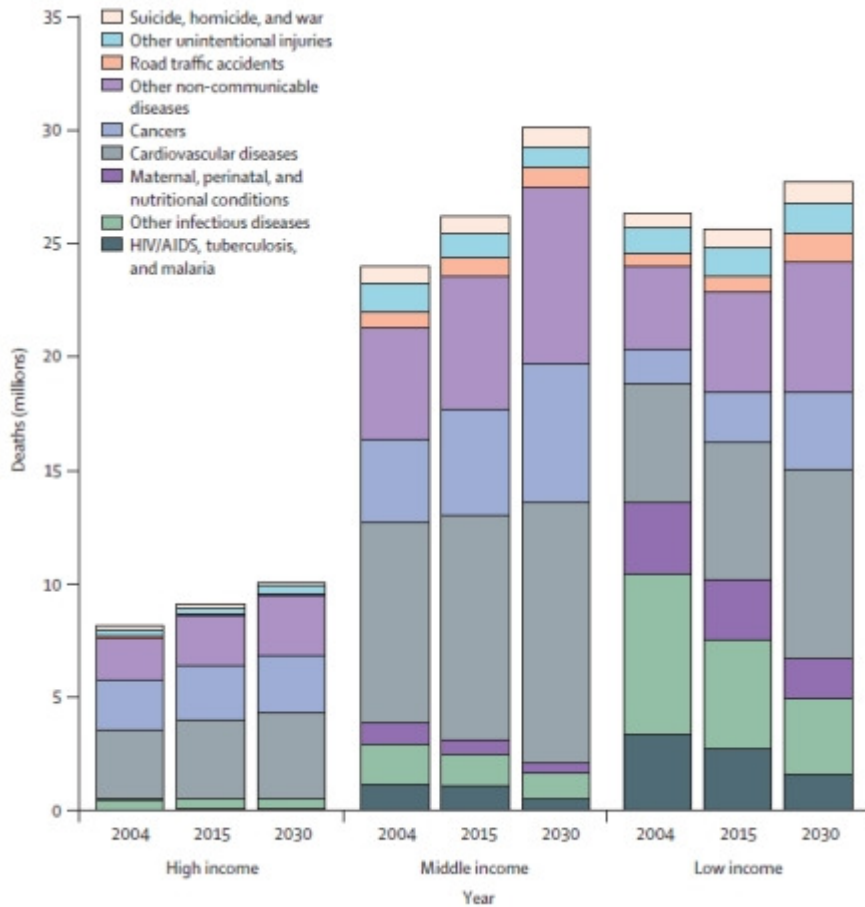


Ilustración 2: Mortalidad proyectada según causa de muerte[3]



Las menores tasas de mortalidad ajustadas por edad debidas a enfermedades cardiovasculares están en los países altamente industrializados y parte de América latina mientras que las tasas más elevadas están en el este de Europa y en los países de bajos y medianos ingresos[4]. (Ilustración 3, Ilustración 4)

No solamente es más elevada la tasa de mortalidad ajustada por edad en los países en desarrollo, sino que también es mayor el porcentaje de muertes por enfermedad cardiovascular en gente joven en estos países respecto a los países desarrollados.

Como tendencia general, las mujeres y hombres de países altamente

desarrollados (medido en términos de PIB per cápita) sufren eventos cardiovasculares a edad más tardía y mueren más tarde que en países menos desarrollados.

El aumento de la supervivencia después de un evento cardiovascular ha producido un aumento de la prevalencia y una disminución de la incidencia de enfermedades cardiovasculares en los países altamente desarrollados. Como excepción a esta tendencia, en los países de Oriente Medio, con un alto PIB, se observa una menor edad media de aparición de eventos cardiovasculares.

Por otra parte, dentro de los países con niveles intermedios de PIB existen diferencias en la edad media de aparición y en la evolución de los eventos cardiovasculares. Serían necesarios estudios comparativos entre estos países para entender mejor los factores los factores que determinan estas diferencias y así poder desarrollar medidas más eficaces en el control de las enfermedades cardiovasculares [5].

Ilustración 3: Tasa de mortalidad estandarizada por edad por enfermedades cardiovasculares y diabetes en VARONES, 2008[6]

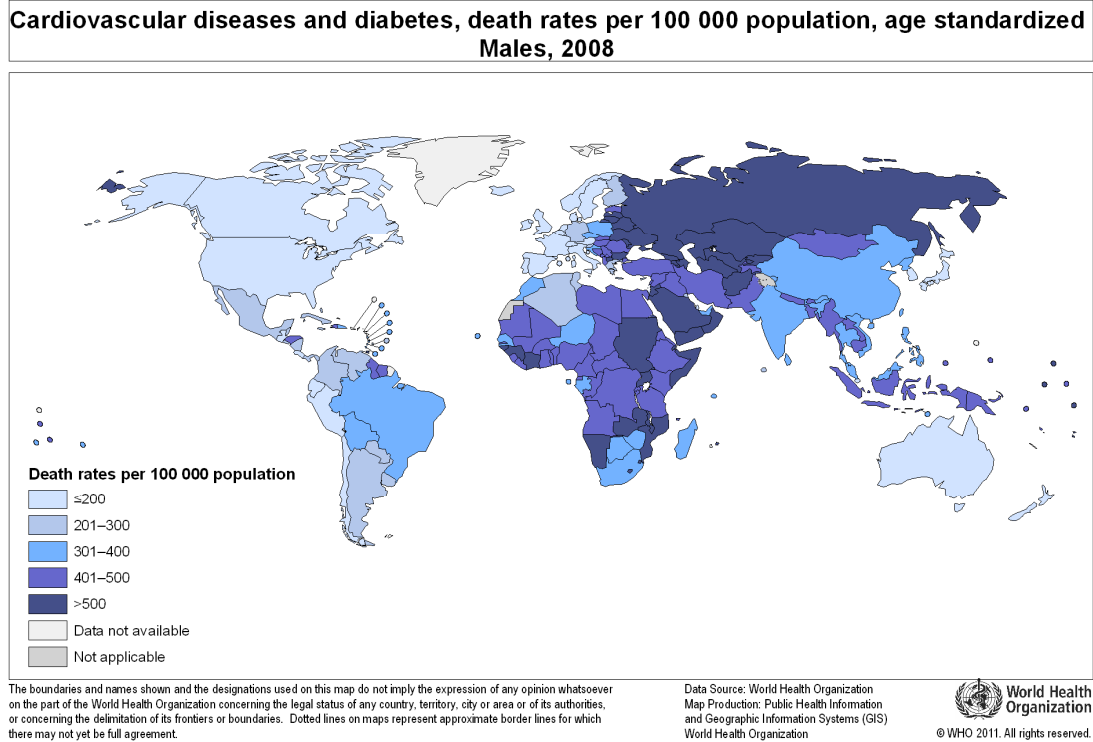
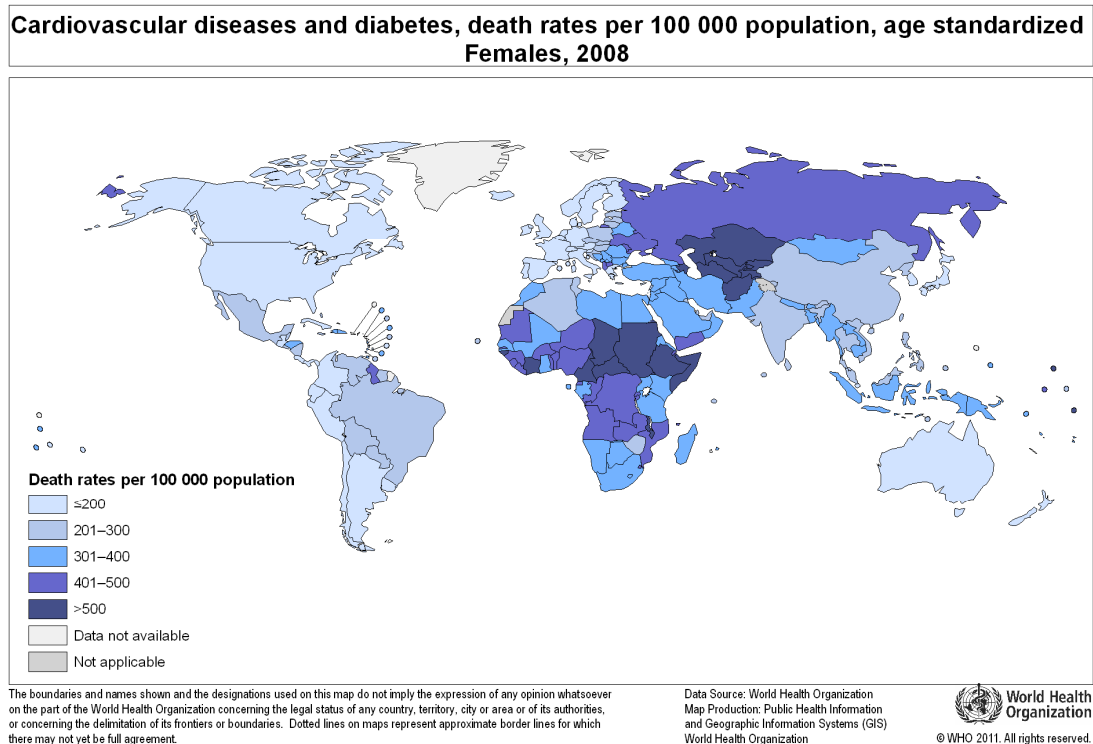


Ilustración 4: Tasa de mortalidad estandarizada por edad por enfermedades cardiovasculares y diabetes en MUJERES, 2008[6]



### **1.1.2.2. Europea:**

Las enfermedades cardiovasculares causan alrededor de 4,3 millones de muertes al año en Europa y cerca de 2 millones de muertes al año en la Unión Europea. Esto supone que las enfermedades cardiovasculares son responsables del 48% de la mortalidad en Europa (54% en las mujeres y 43% en los varones) y del 42% (45% en mujeres y 38% en varones) de la Unión Europea [7].

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte tanto en varones como mujeres considerando todos los grupos de edad. Si analizamos la mortalidad por grupos de edad las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en el grupo de mayores de 65 años. En el grupo de menores de 65 años, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la primera causa de muerte en varones mientras que en las mujeres la tasa de mortalidad cardiovascular es superada por la del cáncer[8].

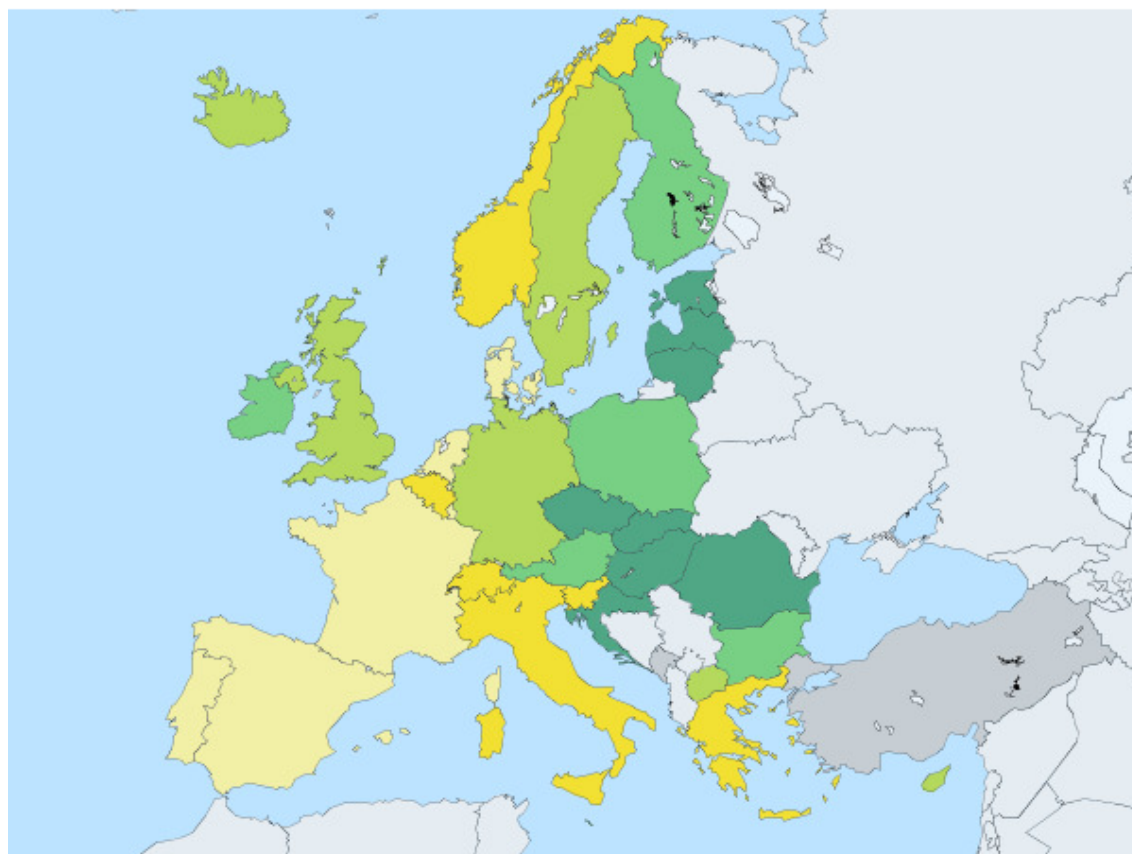
La distribución de la mortalidad cardiovascular no es homogénea dentro de los países pertenecientes a la Unión Europea. Los países con mayor tasa de mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca son los países Bálticos, Hungría y Eslovaquia (todos por encima de 200 muertes 100 000 habitantes en 2009), mientras que Francia, Portugal, Holanda, Luxemburgo y España tienen las tasas menores (por debajo de 50 muertes por 100 000 habitantes). **(Ilustración 5)**

Ilustración 5: Tasa de mortalidad estandarizada por 100.000 habitantes por cardiopatía isquémica 2009

**Death due to ischaemic heart diseases, by gender**

Standardised death rate by 100 000 inhabitants

**Total**



Legend

33.8 - 59.8

59.8 - 67.5

67.5 - 89.7

89.7 - 122.5

122.5 - 305.1

N/A

Exceptions: IT(2008) CH(2007) BE(2005)

Minimum value:33.8 Maximum value:305.1

Source of Data:: Eurostat

A pesar de que siguen siendo la primera causa de muerte, la tendencia de la mortalidad en la última década por enfermedad cardiovascular es decreciente en la Unión Europea (considerando a los 27 países miembros actuales). El descenso de la tasa de mortalidad es aun más acusado en el conjunto de la Europa de los 15 (15 países miembros hasta la ampliación de 2004), entre los que se incluye España, acercándose a la tasa de mortalidad por cáncer. (Gráfico

2 Gráfico 5)

Las principales formas de enfermedad cardiovascular son la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular agudo (ACVA)[7]. La enfermedad coronaria es responsable del mayor porcentaje de mortalidad tanto en varones como mujeres, excepto en las mujeres de la Unión Europea es la que tiene mayor peso el conjunto de otras enfermedades cardiovasculares entre las que se encuentra la insuficiencia cardiaca y la enfermedad hipertensiva. Gráfico 1

Gráfico 1: Porcentaje de mortalidad por Enfermedades Cardiovasculares en Europa y la Unión Europea

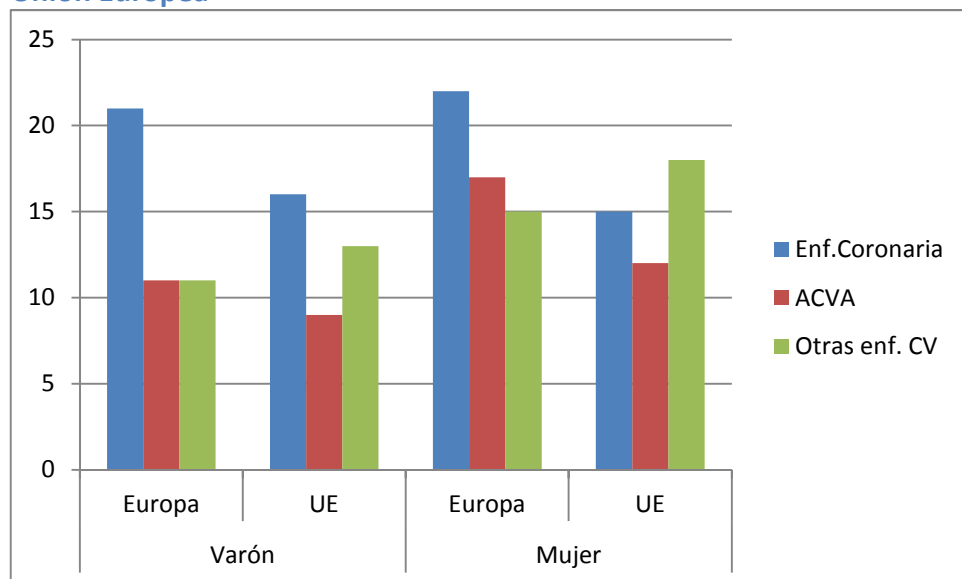


Gráfico 2: Causas principales de mortalidad EU27

Tasa de mortalidad estandarizada EU27 TOTAL

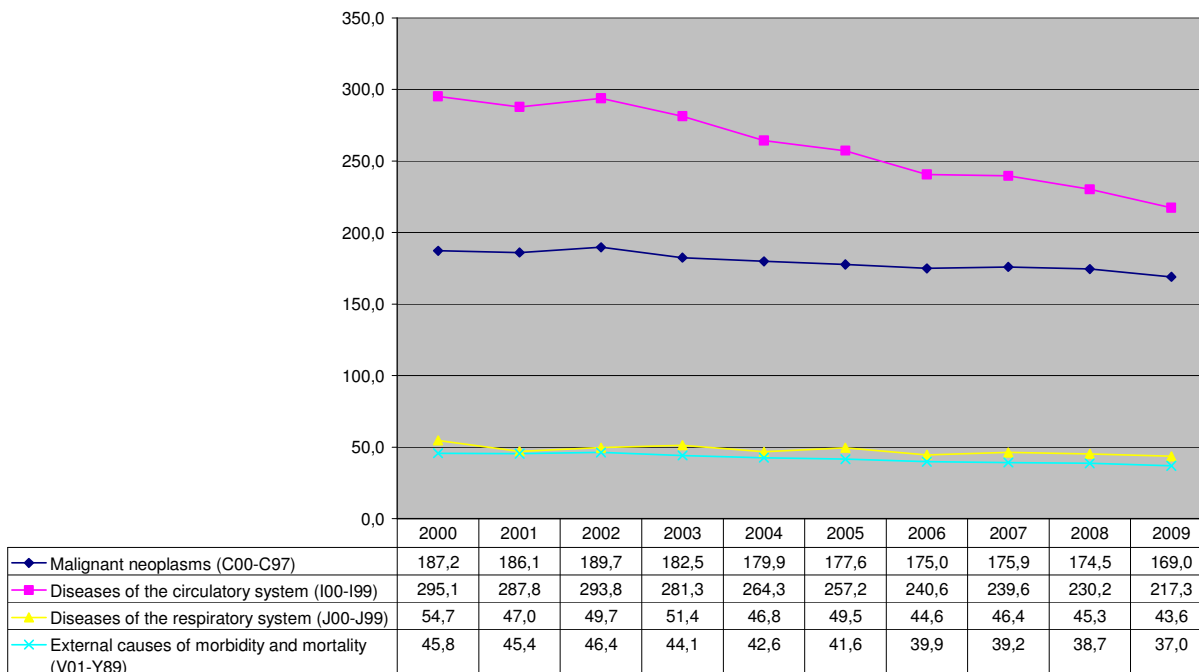


Gráfico 3: Causas principales de mortalidad EU15

Tasa de mortalidad estandarizada EU15 TOTAL



Gráfico 4: Causas de mortalidad EU15- Varones

Tasa de mortalidad estandarizada EU15-VARONES

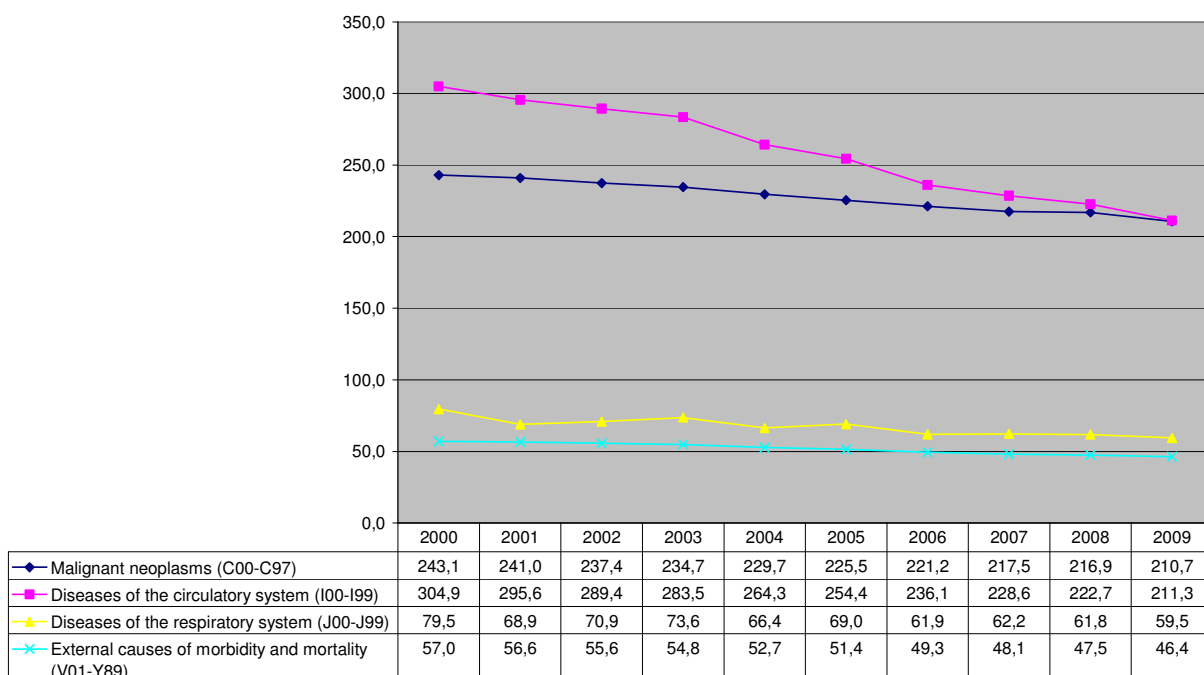
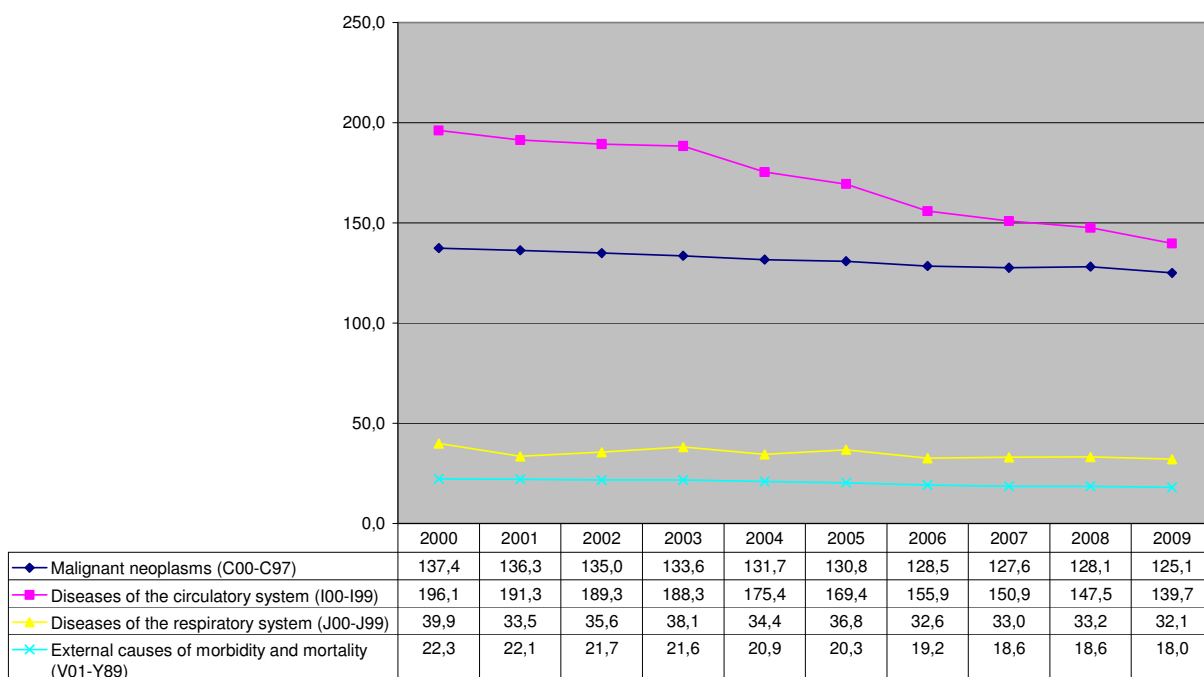


Gráfico 5: Causas de mortalidad EU15- Mujeres

Tasa de mortalidad estandarizada EU15-MUJERES

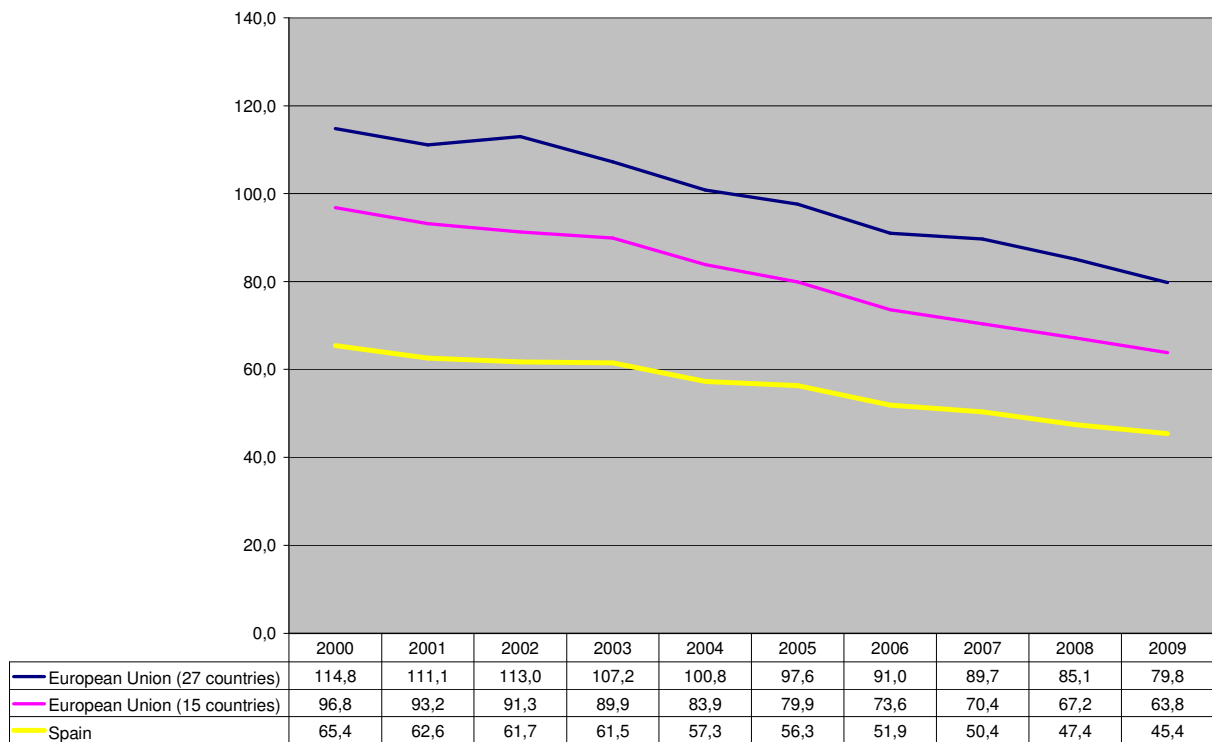


**Mortalidad por Enfermedad isquémica cardíaca:**

La tasa de mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca en Europa ha disminuido más de un 30% en la última década. En el año 2000 la media de la tasa de mortalidad estandarizada por 100.000 habitantes de los 27 países miembros de la Comunidad Europea fue de 114,8 mientras que en el año 2009 esta cifra descendió hasta el 79,8. En la Europa de los 15 la tasa descendió del 96,8 al 63,8.

De forma proporcional ha disminuido la tasa de mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca en España, de un tasa de 64,4 en 2000 hasta una tasa de 45,4 en 2009. (Gráfico 6).

**Gráfico 6: Tasa de mortalidad estandarizada por 100.000 habitantes de Enfermedad isquémica cardíaca**



Aproximadamente la tasa de mortalidad en España por enfermedad isquémica cardíaca es la mitad que la de tasa media europea (Tabla 3), siendo el 4º país con menor tasa después de el área metropolitana de Francia, Portugal y Holanda [9]

**Tabla 3: Tasa de Mortalidad estandarizada por 100.000 habitantes por Enfermedad Isquémica Cardíaca [9]**

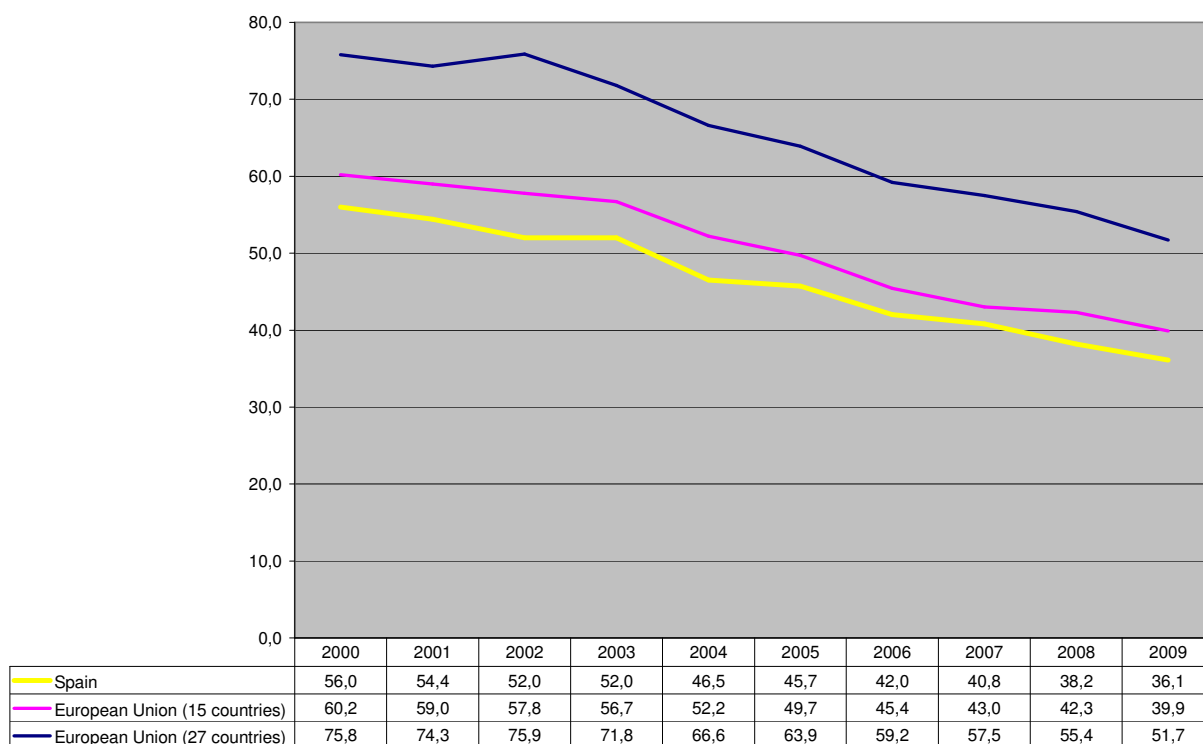
País	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
France (metropolitan)	52,3	50,4	49,4	47,8	46,2	45,5	41,7	40,5	37,3	35,4	33,8	-
Portugal	68,7	65,8	62,6	61,3	63,7	63	57,1	53,4	46,2	47,2	44,4	42,2
Netherlands	97,1	91,3	85,6	79,5	75,3	72,2	64	59,5	54,3	50,2	46,8	42,8
<b>Spain</b>	<b>70</b>	<b>69,2</b>	<b>65,4</b>	<b>62,6</b>	<b>61,7</b>	<b>61,5</b>	<b>57,3</b>	<b>56,3</b>	<b>51,9</b>	<b>50,4</b>	<b>47,4</b>	<b>45,4</b>
Belgium	87,5	81,3	-	-	-	-	71,2	67,5	-	-	-	-
Italy	83,7	78,3	74,5	72,2	72,4	76,8	-	-	64,1	62	60,3	-
Denmark	125,6	122,4	111,2	111,5	98,4	92,6	84,4	77,6	71,6	66,8	62,2	59,8
Greece	85,7	88,1	87,5	87,8	86,3	90,5	88,5	77,8	76,3	73,3	67,3	67,4
Slovenia	139	113,8	105	99,9	89,6	94,1	82	79,9	68	67,2	67,4	64,4
Norway	130,1	126,2	116	110,4	107,2	97,9	88,9	79,1	75,4	73,3	69,6	65,9
Cyprus	-	-	-	-	-	-	77,7	84,1	79,6	85,8	73,8	70,7
Germany (including former GDR from 1991)	140,8	135,4	126,8	122,9	121,3	119,5	110,1	104,2	97,9	92,6	86,4	84,4
Sweden	137,4	131,7	123,8	120,7	117,8	113,2	104,7	101,1	98,4	93	90	83,7
United Kingdom	157,9	149,9	135,5	134,5	128,8	123,2	114,4	107,3	97,9	93	87,7	80,8
Former Yugoslav Republic of Macedonia, the		116,9	112	113,1	113,9	114,2	108,8	104,9	107	97,8	92,2	89,7
Iceland	126,6	144,2	124	110	118,5	112,4	112,2	92,3	95,2	89	93,7	83,2
Austria	147,3	142,2	132	125,2	130,8	123,7	115,2	111,6	107,7	103,3	97,4	97,8
Poland		147,5	140,8	133,5	125,8	124,5	117,5	114,2	111,2	104,2	102,2	96,7
Ireland	187,8	178,2	165,1	151,1	146,8	130	124,5	118,5	112,5	114,1	106,3	102,3
Malta	170,1	185,8	171,8	160,5	149,3	149,8	131,9	149,5	142,2	119,9	-	115,8
Bulgaria	220,8	210,9	194,7	189,6	196,7	184	171,6	163,1	147,9	135,4	126	116,1
Finland	182,8	180,5	176,5	165	165,2	156,7	145,4	142	136,7	134,2	128,8	122,5
Croatia			183,5	161,7	159,5	186,9	159,4	167,9	159,6	154,2	157,1	158,4
Czech Republic	198,9	199,6	187,4	182,8	179,1	176	163,5	177,5	168,8	185,5	176,2	170,2
Romania		250,5	232,5	230,9	235,7	229	219,8	217,9	213,2	200,9	194,1	188,8
Hungary	247,1	254,1	232	225,5	221,7	232,7	233,6	261,3	240,7	226,6	216,9	214,8
Estonia	374,6	345,9	336,1	330,7	323	312,5	282	264,2	253,3	236,3	224,4	204,8
Latvia	360,5	329,7	319,7	306,4	294,7	291,6	291,6	287	279,4	298,6	263,5	254,5
Slovakia	277,1	276,5	296,3	290	282,6	288,8	278,6	272,3	248,4	268,6	280,5	270,1
Lithuania	343,7	307,1	299	343,5	330,1	327,8	330,2	355	347,2	338,2	321,3	305,1
<b>European Union (15 countries)</b>	<b>107,1</b>	<b>102,6</b>	<b>96,8</b>	<b>93,2</b>	<b>91,3</b>	<b>89,9</b>	<b>83,9</b>	<b>79,9</b>	<b>73,6</b>	<b>70,5</b>	<b>67,3</b>	<b>63,8</b>
<b>European Union (27 countries)</b>			<b>114,8</b>	<b>111,1</b>	<b>113</b>	<b>107,2</b>	<b>100,8</b>	<b>97,6</b>	<b>91</b>	<b>87,5</b>	<b>84,1</b>	<b>79,8</b>

**Mortalidad por Enfermedad cerebrovascular:**

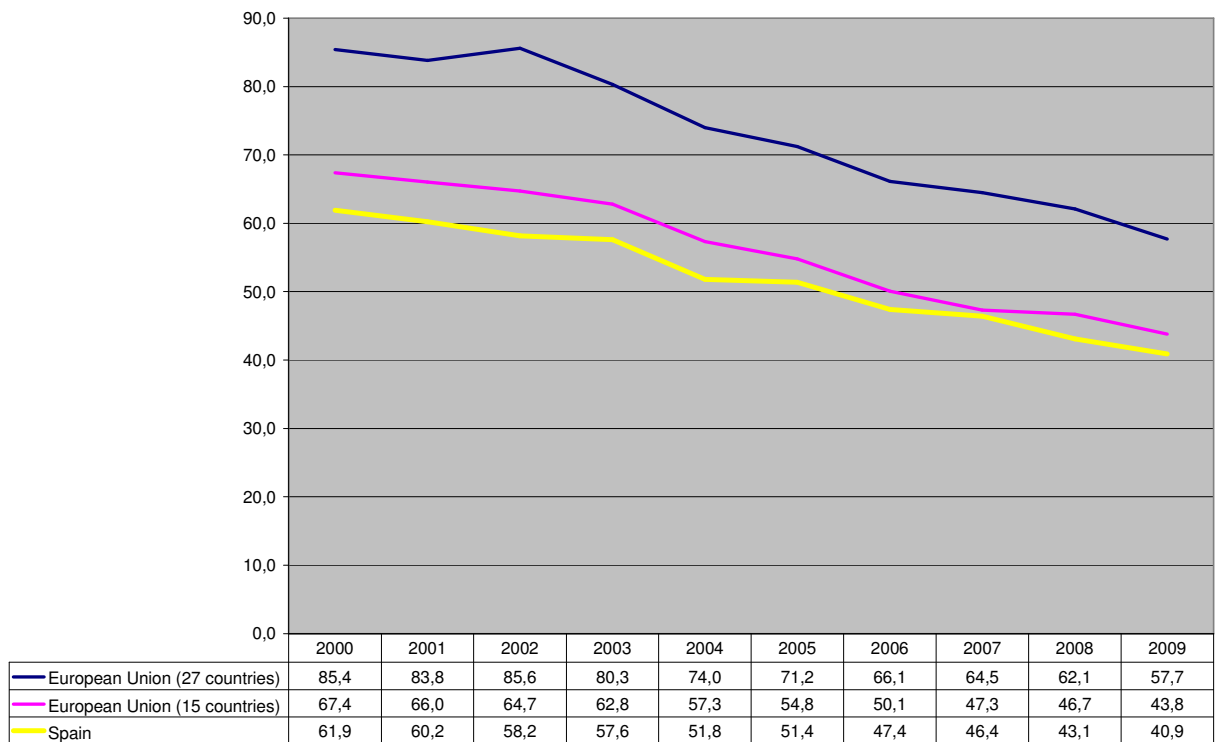
De la misma forma, la tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular ha descendido en Europa y en España entorno a un 35% en la última década. Este descenso ha sido más acusado en las mujeres españolas, acercándose al 40%.(Gráfico 7,8 y 9)

España se encuentra entre los 6 países europeos con menor tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular. (Tabla 4)

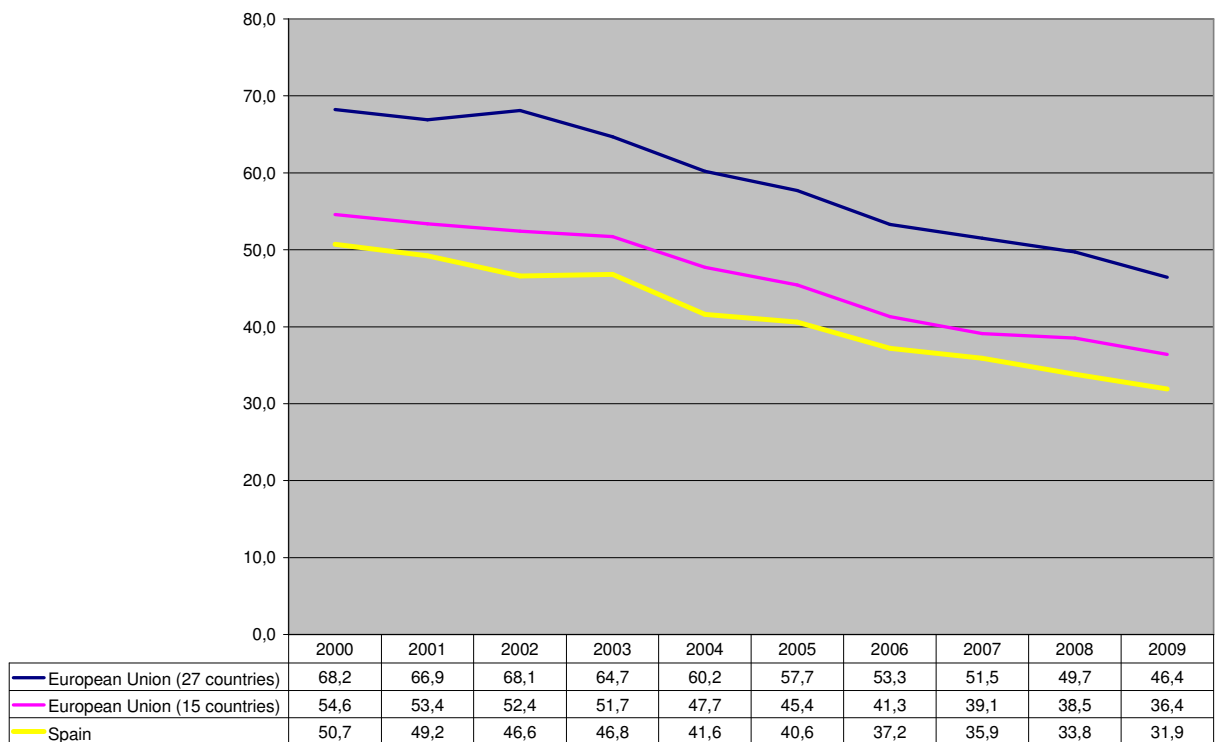
**Gráfico 7: Tasa de mortalidad estandarizada por 100.000 habitantes de Enfermedad cerebrovascular**



**Gráfico 8: Tasa de mortalidad estandarizada por 100.000 habitantes por Enfermedad cerebrovascular (VARONES)**



**Gráfico 9: Tasa de mortalidad estandarizada por 100.000 habitantes por enfermedad cerebrovascular (MUJERES)**



**Tabla 4: Tasa de Mortalidad estandarizada por 100.000 habitantes por Enfermedad Cerebrovascular**

País	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
France (metropolitan)	39,0	38,0	36,7	36,8	32,6	31,9	29,5	27,6	27,0	:
France	:	38,5	37,3	37,3	33,2	32,4	30,1	28,0	27,4	:
Switzerland	37,5	35,4	34,4	35,0	31,0	30,5	29,1	28,6	:	:
Austria	67,7	61,9	62,3	56,0	42,5	40,5	39,4	36,3	35,4	33,6
Netherlands	56,1	53,9	54,7	50,3	47,4	43,5	40,5	37,8	35,8	34,0
Belgium	:	:	:	:	46,4	43,7	:	:	:	:
<b>Spain</b>	<b>56,0</b>	<b>54,4</b>	<b>52,0</b>	<b>52,0</b>	<b>46,5</b>	<b>45,7</b>	<b>42,0</b>	<b>40,8</b>	<b>38,2</b>	<b>36,1</b>
Cyprus	:	:	:	:	47,2	48,9	53,8	41,9	40,9	36,9
Iceland	53,4	54,1	45,8	45,5	42,8	38,4	41,5	43,0	35,7	37,2
Germany (including former GDR from 1991)	58,5	56,3	55,1	53,1	47,9	45,5	42,6	39,4	38,9	37,6
Norway	58,2	54,6	54,4	50,4	47,6	44,7	42,3	40,2	41,0	38,0
Ireland	65,9	61,0	54,9	51,1	45,9	45,0	42,7	41,9	41,8	40,5
Sweden	58,1	56,0	56,0	52,8	49,6	45,1	43,7	41,4	42,7	40,5
Denmark	59,6	59,9	62,9	61,5	58,0	53,9	52,4	47,2	43,0	41,4
United Kingdom	59,8	67,1	67,0	64,8	59,9	56,1	51,4	48,5	47,1	43,2
Italy	63,6	60,5	59,1	60,6	:	:	49,1	47,4	47,3	:
Finland	66,9	63,5	62,1	61,0	56,8	53,1	52,2	48,8	45,8	45,9
Luxembourg	72,4	69,7	69,6	64,8	57,1	51,1	51,7	47,3	42,9	47,3
Malta	73,7	68,7	70,7	69,1	67,3	63,1	65,4	59,4	:	58,3
Estonia	163,3	157,2	154,1	149,4	128,9	122,9	115,0	92,7	76,7	66,2
Slovenia	85,0	79,6	80,6	78,5	71,6	62,8	53,7	56,5	62,3	66,2
Poland	103,4	103,0	98,6	95,2	91,4	87,2	83,1	79,7	76,0	72,2
Greece	119,0	116,2	114,7	111,6	105,7	98,9	93,8	85,8	81,2	74,7
Portugal	137,6	130,6	122,2	117,5	101,5	95,2	82,1	82,4	78,5	74,7
Czech Republic	136,5	132,0	130,5	132,3	111,8	109,4	100,4	81,0	78,1	79,1
Hungary	145,0	138,7	135,6	134,6	124,1	108,2	99,3	96,9	91,8	90,8
Slovakia	86,8	87,8	88,1	87,6	84,3	75,2	69,9	86,6	99,7	94,9
Croatia	158,8	146,7	145,3	141,6	131,2	131,8	125,5	126,7	119,2	114,1
Lithuania	115,1	120,9	122,3	117,4	118,4	123,2	129,5	121,8	122,9	119,5
Albania	:	:	:	:	151,4	:	:	:	:	:
Latvia	208,8	217,0	213,4	206,2	187,8	185,9	171,8	155,9	142,8	132,3
Romania	217,3	216,9	224,5	222,7	212,7	215,2	204,9	186,4	173,4	169,8
Bulgaria	205,0	192,6	199,4	192,5	182,6	196,4	197,5	195,0	186,6	174,9
Former Yugoslav Republic of Macedonia, the	200,4	195,4	203,0	205,1	197,9	206,2	193,5	201,5	194,0	184,7
<b>European Union (15 countries)</b>	<b>60,2</b>	<b>59,0</b>	<b>57,8</b>	<b>56,7</b>	<b>52,2</b>	<b>49,7</b>	<b>45,4</b>	<b>43,0</b>	<b>42,3</b>	<b>39,9</b>
<b>European Union (27 countries)</b>	<b>75,8</b>	<b>74,3</b>	<b>75,9</b>	<b>71,8</b>	<b>66,6</b>	<b>63,9</b>	<b>59,2</b>	<b>57,5</b>	<b>55,4</b>	<b>51,7</b>

### Morbilidad en Europa

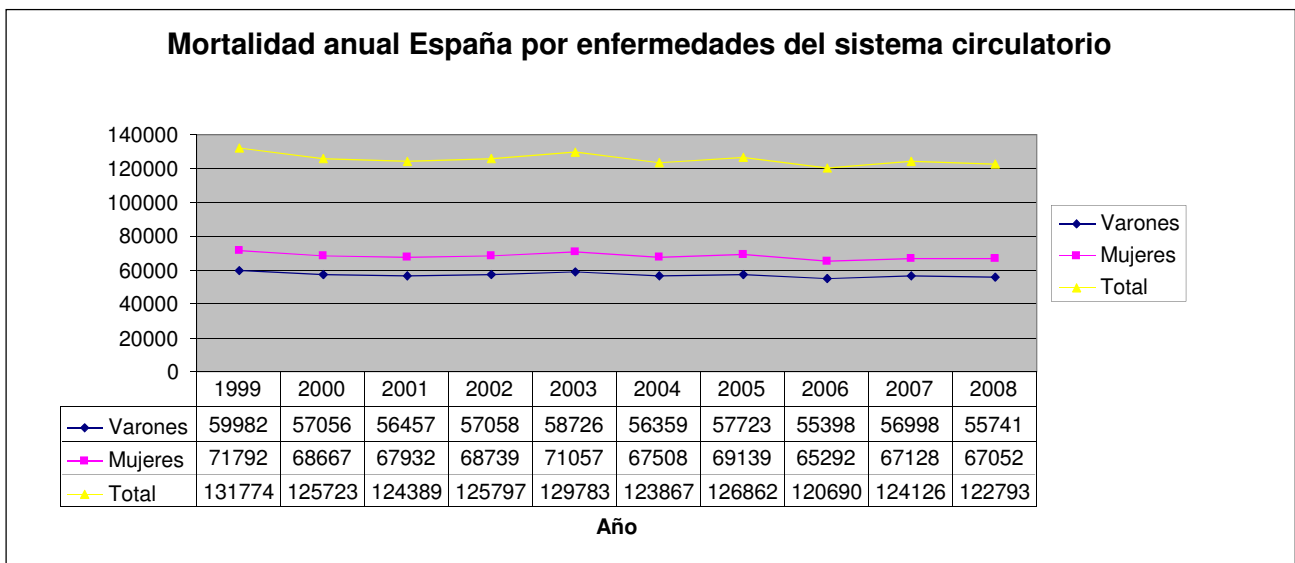
Las enfermedades cardiovasculares son responsables del 19% de los AVAD (años de vida perdidos ajustados por discapacidad o DALYs) de la Unión Europea y del 23% del conjunto de Europa. Las mayores tasas de morbilidad se encuentran en los países del Este de Europa que llegan a triplicar a la de países del área mediterránea como España, Francia o Italia. España es el cuarto país europeo con menos altas hospitalarias con diagnóstico de enfermedades del sistema circulatorio. **Tabla 5**

<b>Tabla 5 Encuesta de morbilidad hospitalaria- Enfermedades del sistema circulatorio[10]</b>										
Altas hospitalarias por país, diagnóstico y periodo. <b>Unidades: pacientes ingresados por 100.000 habitantes</b>										
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<1000	Chipre	783,8	892,7	800,2	779,8	803,2	780,3	721	869,9	..
<1000	Malta	..	..	..	..	694,3	..	..	578,4	944,7
1000-1500	Irlanda	1.359,60	1.424,70	1.408,80	1.385,90	1.355,30	1.259,10	1.234,80	1.197,20	1.180,00
1000-1500	España	<b>1.330,40</b>	<b>1.338,90</b>	<b>1.358,80</b>	<b>1.367,80</b>	<b>1.358,70</b>	<b>1.338,90</b>	<b>1.321,30</b>	<b>1.322,80</b>	<b>1.316,40</b>
1000-1500	Países Bajos	..	..	1.390,20	1.428,10	1.517,00	1.527,50	1.536,50	1.543,90	1.589,50
1000-1500	Portugal	..	..	..	..	..	1.206,20	..	..	..
1000-1500	Reino Unido	..	..	1.461,80	1.451,90	..	1.407,90	1.291,60	1.275,30	..
1500-2500	Islandia	1.862,70	1.918,50	1.877,10	1.796,40	1.713,30	1.824,90	1.547,50	..	..
1500-2500	Suiza	..	..	1.699,30	1.649,10	1.678,20	1.680,00	1.718,90	1.734,60	1.743,60
1500-2500	Francia	2.117,90	2.106,90	2.097,40	1.990,10	1.988,60	1.972,70	1.978,90	1.951,50	1.865,10
1500-2500	Eslovenia	..	..	..	..	1.811,10	1.863,00	1.971,80	1.948,10	1.942,20
1500-2500	Croacia	1.736,50	1.690,80	1.730,10	1.780,50	1.796,20	1.849,40	1.945,90	2.006,00	2.031,70
1500-2500	Bélgica	2.239,60	2.227,20	2.205,90	2.158,30	2.181,90	2.135,30	2.101,50	2.068,10	..
1500-2500	Dinamarca	2.318,70	2.325,20	2.303,70	2.227,80	2.189,80	2.178,10	1.094,50	2.068,80	..
1500-2500	Luxemburgo	2.369,20	2.368,80	2.467,90	2.455,40	2.409,70	2.286,90	2.246,30	2.172,30	..
1500-2500	Italia	..	..	..	2.490,80	2.486,10	2.427,50	2.409,10	2.329,90	..
1500-2500	Polonia	..	..	..	2.879,20	2.930,70	2.367,90	2.424,60	2.329,20	..
1500-2500	Suecia	2.631,70	2.552,80	2.482,30	2.442,30	2.386,70	2.381,70	2.370,60	..	..
1500-2500	Noruega	2.263,80	2.371,90	2.395,40	2.506,50	2.480,90	2.467,00	2.495,30	2.448,70	2.467,70
2500-3500	Eslovaquia	2.909,40	3.067,90	2.967,60	2.899,80	3.004,30	3.054,40	3.075,60	..	2.711,90
2500-3500	Finlandia	..	..	3.250,90	3.260,30	3.229,10	3.121,30	3.032,60	2.913,30	2.826,60
2500-3500	Rumanía	2.481,60	2.810,80	2.964,30	2.797,20	2.880,20	2.588,10	3.158,80	2.824,40	3.053,20
2500-3500	República Checa	..	..	3.687,60	3.784,00	3.813,30	3.361,50	3.225,30	3.086,80	..
2500-3500	Bulgaria	2.000,20	2.129,90	2.447,80	2.764,00	3.075,50	3.002,90	3.182,00	3.341,80	3.479,60
2500-3500	Estonia	3.239,20	3.244,60	3.173,50	3.308,70	3.386,90	3.243,10	3.359,60	3.371,70	3.493,60
>3500	Hungría	..	..	..	..	4.200,40	4.271,30	4.197,00	3.599,40	3.543,90
>3500	Letonia	..	..	..	..	..	3.538,90	..	..	3.782,90
>3500	Austria	..	..	..	3.630,30	3.732,30	3.696,10	3.720,30	3.755,30	3.726,90
>3500	Lituania	..	3.890,20	3.898,10	4.042,50	4.081,20	4.153,60	4.047,40	4.058,90	4.226,40

**1.1.2.3. Española:**

En las últimas dos décadas el número de defunciones por enfermedad del sistema circulatorio en España ha descendido en casi 15.000 muertes anuales[11]. El número de defunciones anuales por enfermedades del sistema circulatorio es mayor en las mujeres que en los varones, pero en ambos sexos ha descendido de forma proporcional en la última década. (Gráfico 10)

**Gráfico 10: Mortalidad bruta por enfermedades del sistema circulatorio España 1999-2008**



Aunque la isquemia cardíaca y la enfermedad cerebrovascular suponen la primera y segunda causa de mortalidad en España, de forma global; sus tasas de mortalidad han descendido notablemente en los últimos 30 años. ((Gráfico 13-Gráfico 16)

**Gráfico 11,Gráfico 12).** La isquemia cardiaca y la enfermedad cerebrovascular siguen siendo la primera y tercera causa de muerte en el varón adulto mientras que en la mujer la enfermedad cerebrovascular supone la primera causa y la isquemia cardiaca la segunda. **(Gráfico 13-Gráfico 16)**

Gráfico 11: Causas principales de mortalidad en España

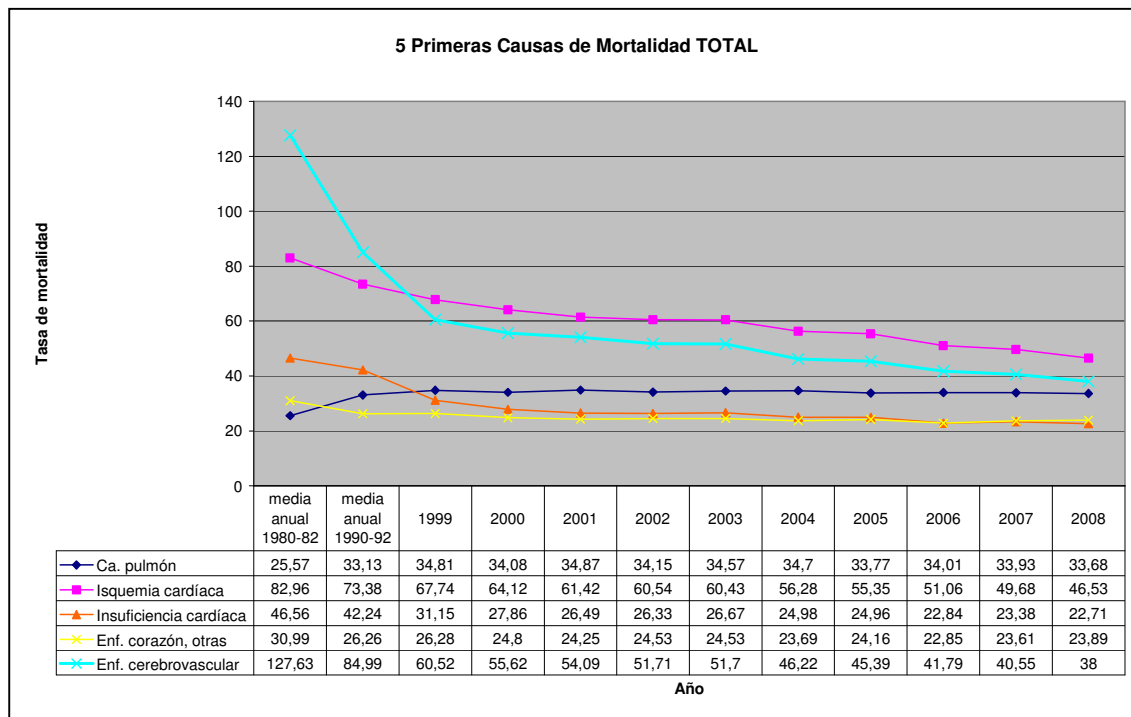


Gráfico 12: Tasa de mortalidad ajustada por edad por 100.000 habitantes por enfermedades del sistema circulatorio

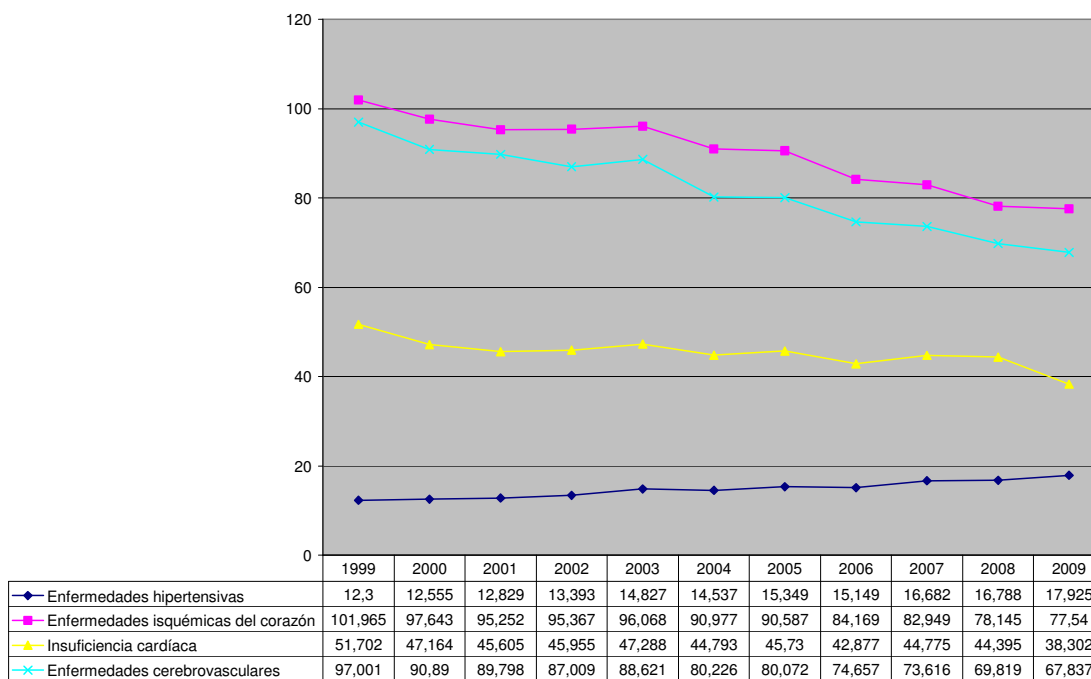


Gráfico 13: Causas principales de mortalidad (VARONES)

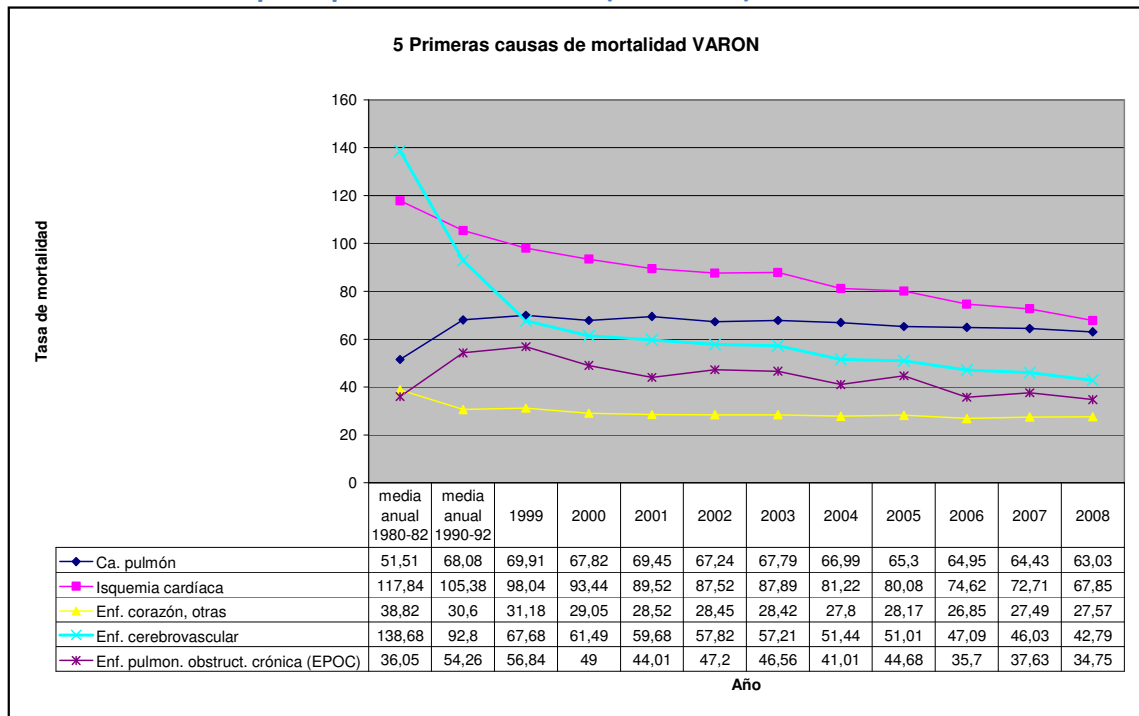


Gráfico 14: Tasa de mortalidad estandarizada por edad por Enfermedades del Sistema Circulatorio (VARONES)

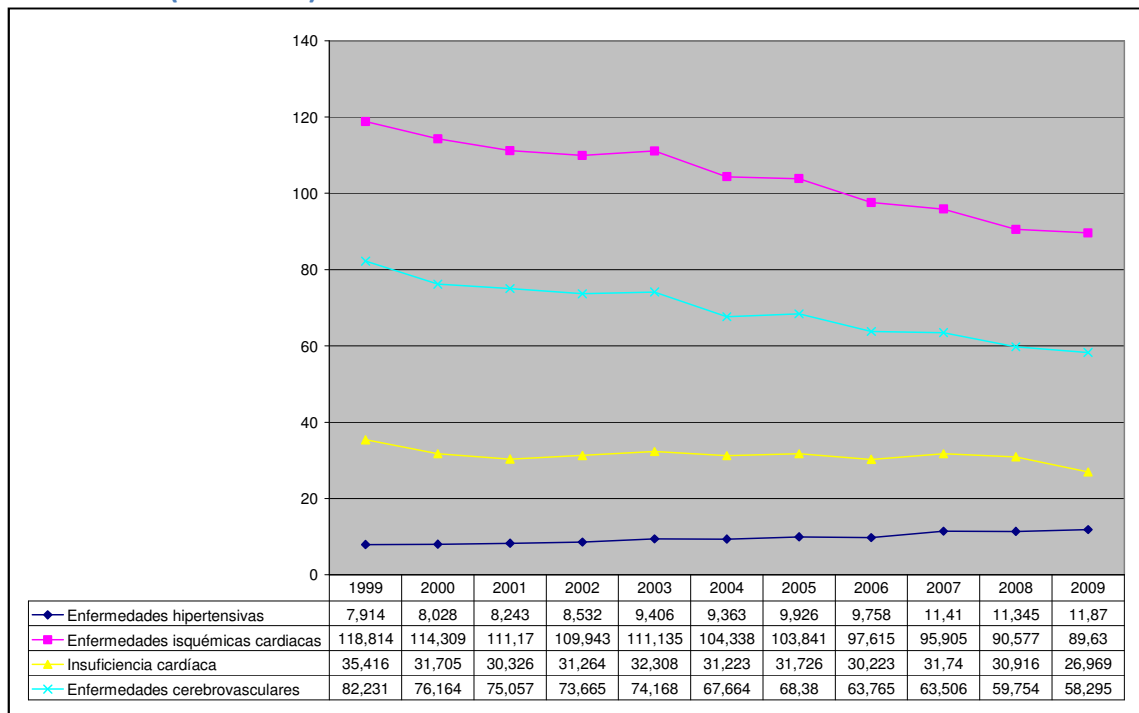


Gráfico 15: Principales causas de mortalidad (MUJERES)

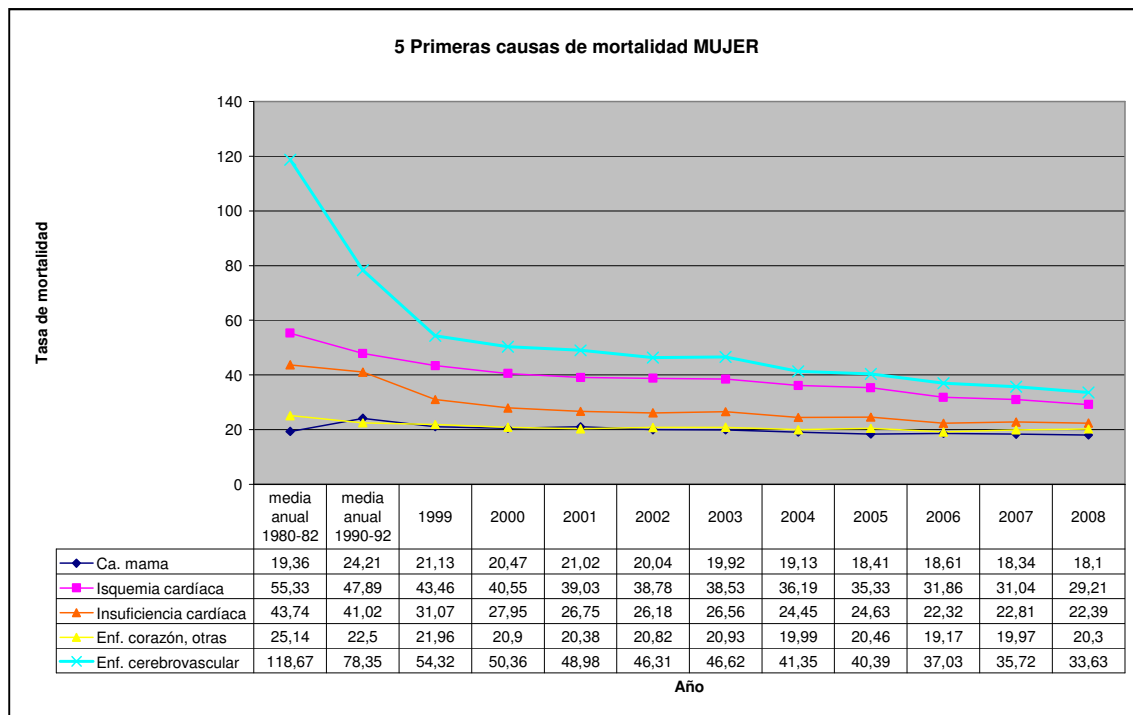
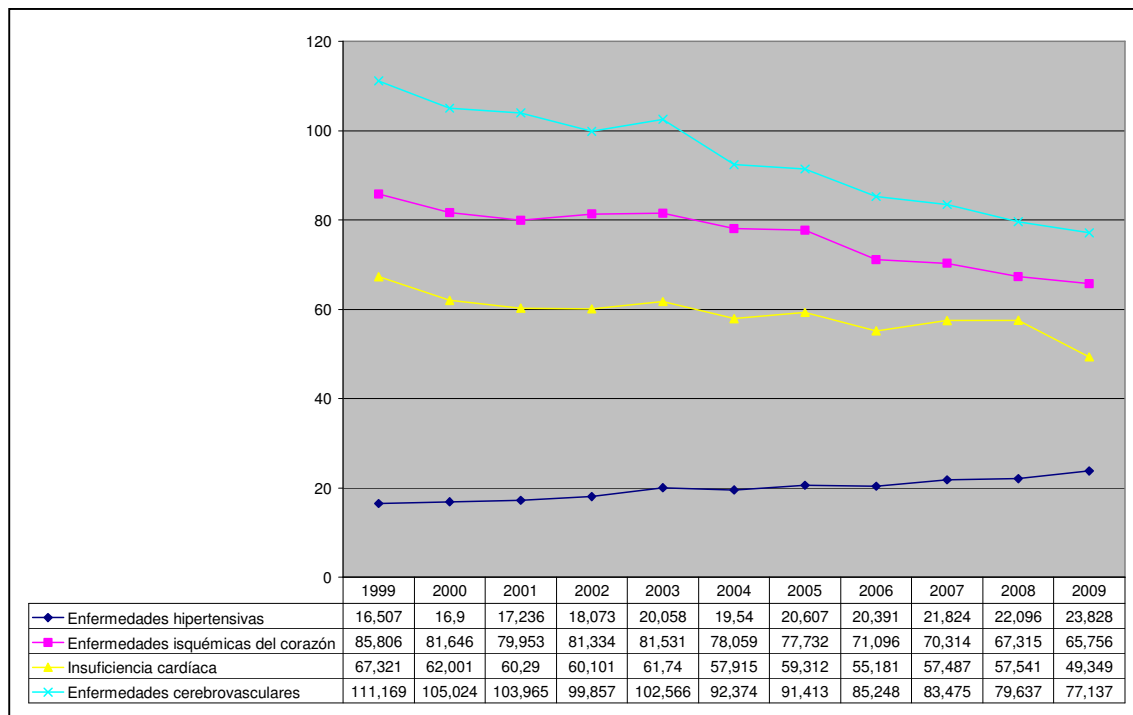


Gráfico 16: Tasa de mortalidad ajustada por 100.000 habitantes por enfermedades del sistema circulatorio (MUJERES)



#### **1.1.2.4. Comunidad de Madrid:**

La tasa de mortalidad por enfermedad isquémica ha descendido en casi un 50% y la de la enfermedad cerebrovascular en un 75% en la Comunidad de Madrid desde 1980.[12]

La tasa de mortalidad por enfermedad isquémica cardiaca en la Comunidad de Madrid es casi diez puntos inferior a la media nacional aunque la tasa de mortalidad por enfermedad cerebrovascular se asemeja a la media nacional. (Gráfico 17 y 18)(Tabla 6 y 7)

En 2008, la cardiopatía isquémica dejó de ser la primera causa de mortalidad en varones, superada por la mortalidad por cáncer de pulmón, y la enfermedad cerebrovascular pasó a ser la cuarta causa superada por la mortalidad por EPOC. En la mujer, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo las tres principales causas de muerte: la isquemia cardiaca, la enfermedad cerebrovascular y la insuficiencia cardiaca. (Gráfico 19Gráfico 20)

Gráfico 17: Tasa de mortalidad por Cardiopatía Isquémica en la CAM

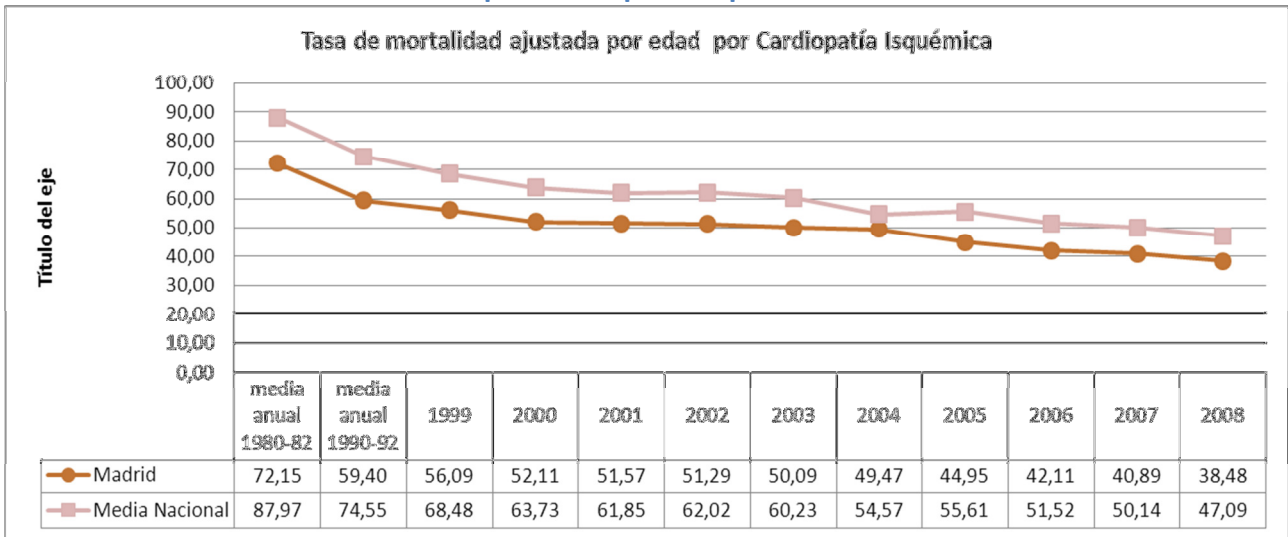


Gráfico 18: Tasa de mortalidad por Enfermedad Cerebrovascular en la CAM

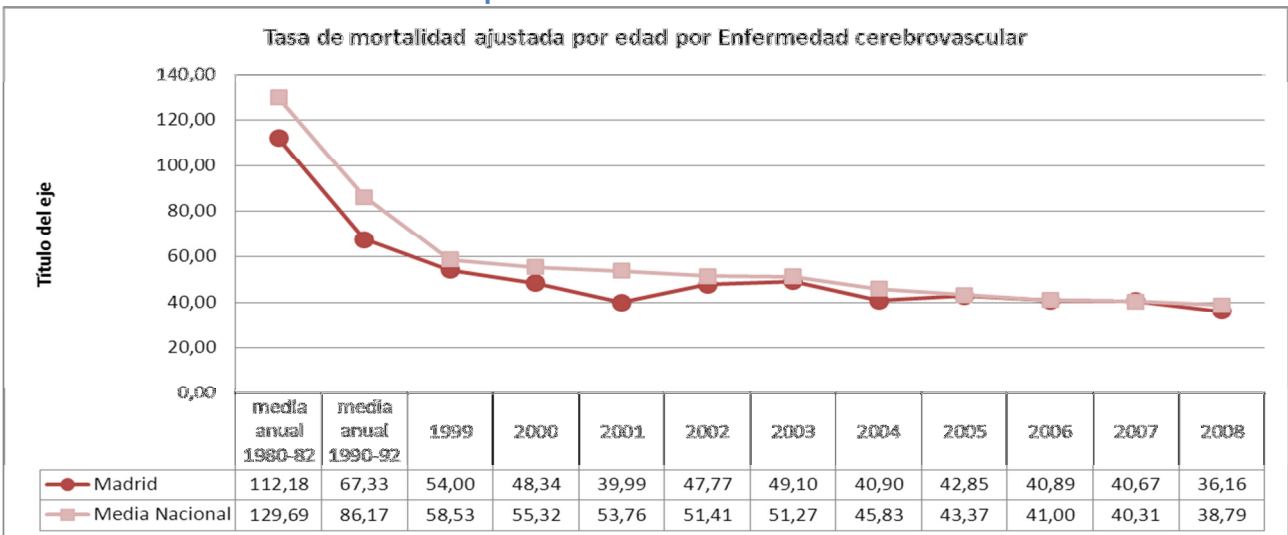


Tabla 6: Tasa de mortalidad ajustada por edad por Enfermedad Isquémica Cardíaca

	media anual 1980-82	media anual 1990-92	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Cantabria	79,01	65,57	51,15	50,25	35,23	49,65	43,45	38,67	39,91	38,55	39,8	33,7
País Vasco	73,17	62	54,53	53,27	47,56	46,92	47,37	43,45	42,03	38,36	38,5	34,7
Navarra	86,59	61,85	59,03	55,22	56,54	55,69	50,17	46,37	44,75	40,11	38,9	36,7
Castilla y León	63,5	58,51	54,35	54,16	48,9	47,81	48,63	46,33	46,46	42,18	42,1	37,5
Cataluña	80,58	71,7	60,15	56,03	54,46	54,03	53,29	48,13	47,59	43,69	40,8	38,4
<b>Madrid</b>	<b>72,15</b>	<b>59,4</b>	<b>56,09</b>	<b>52,11</b>	<b>51,57</b>	<b>51,29</b>	<b>50,09</b>	<b>49,47</b>	<b>44,95</b>	<b>42,11</b>	<b>40,9</b>	<b>38,5</b>
Rioja	72,81	60,82	48,11	51,2	49,51	48,41	46,16	46,79	43,61	42,54	41,1	39,6
Aragón	68,35	63,59	57,39	54,85	52,22	51,7	50,48	49,98	46,78	46,58	47,9	41,3
Castilla la Mancha	72,22	65,78	61,14	55,16	56,07	49,86	48,95	46,44	46,69	45,46	42,6	42,4
Islas Baleares	100,51	87,37	72,38	62,43	57,68	57,84	58,58	54,13	54,98	46,44	46,2	44,1
Extremadura	68,87	65,54	61,77	58,9	58,13	54,6	52,78	50,56	51,51	48,69	47,4	45,6
Murcia	93,68	85,84	79,29	70,13	63,76	61,25	62,6	59,14	59,98	54,34	54,2	50,2
Galicia	95,68	87,98	73,22	71,09	66,81	65,35	70,38	59,95	60,24	56,79	56,2	53,5
Ceuta	147,48	99,02	95,85	73,94	95,16	95,48	70,7	58,45	88,12	58,85	66,7	56,2
Melilla	84,33	64,94	66,13	59,84	62,1	70,97	70,79	46,14	50,95	66,88	48	57,4
Comunidad Valenciana	95,56	85,68	83,93	79	76,95	74,21	76,8	71,13	72,12	66,38	63,5	58,5
Andalucía	98,18	88,16	85,42	82,19	77,42	77,88	78,83	73,1	71,09	63,17	61,8	58,8
Asturias	101,18	79,53	74,84	71,38	66,96	74,37	73	66,43	64,36	63,99	61,7	60,5
Islas Canarias	117,51	103,09	106,3	99,63	98,19	91,1	91,32	82,2	80,45	73,73	74,5	67,2

Tabla 7: Tasa de mortalidad ajustada por edad por Enfermedad cerebrovascular

	media anual 1980-82	media anual 1990-92	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Galicia	84,21	59,9	40,59	38,82	37,49	35,72	36,1	32,56	30,6	28,98	27,29	26,12
Cataluña	132,66	72,44	51,38	52,94	47,89	45,35	43,19	39,37	36,27	34,34	29,5	28,6
Rioja	101,51	70,75	45,36	42,84	43,35	40,95	40,32	35,68	37,89	33,28	33,82	30,22
Castilla y León	134,64	85,92	62	58,5	48,95	52,19	49,63	46,18	37,43	37,44	37,74	32,71
Melilla	116,78	63,36	44,81	40,35	41,64	38,7	40,71	35,87	35,14	37,13	29,93	33,14
Comunidad Valenciana	101,86	66,32	53,16	49,42	47,45	47,99	43,84	40,77	39,1	38,89	36,17	33,73
Castilla la Mancha	117,1	82,32	54,42	48,82	48,18	45,78	44,66	39,3	40,55	36,39	35,51	34,2
<b>Madrid</b>	<b>112,18</b>	<b>67,33</b>	<b>54</b>	<b>48,34</b>	<b>39,99</b>	<b>47,77</b>	<b>49,1</b>	<b>40,9</b>	<b>42,85</b>	<b>40,89</b>	<b>40,67</b>	<b>36,16</b>
Navarra	109,65	74,09	58,52	55,79	51,14	46,39	46,8	42,18	43,03	41,29	39,53	36,49
Aragón	144,94	96	65,23	61,13	59,59	53,62	53,7	48,52	44,77	41,6	40,42	36,87
Andalucía	131,13	73,66	56,93	50,34	44,46	44,4	44,6	41,48	41,22	41,23	43,44	38,26
Extremadura	138,46	90,74	66,82	60,89	57,55	53,05	52,9	48,18	44,6	44,4	43,23	40,21
Islas Baleares	171,96	110,24	70,4	64,42	62,89	58,49	60,42	53,63	50,33	46,75	44,56	41,9
Murcia	157,69	107,32	69,7	65,87	62,02	61,94	60,3	50,28	52,17	41,62	44,01	43,13
País Vasco	100,33	70,08	54,24	49,35	52,13	48,71	49,46	44,25	44,67	45,31	43,73	43,68
Asturias	162,2	124,24	45,01	49,56	71,27	61,5	59,21	64,45	45,27	38,07	46,74	48,31
Islas Canarias	137,77	110,16	55,21	62,75	61,06	55,17	58,72	40,85	31,1	38,85	39,02	48,99
Ceuta	158,59	109,77	80,36	76,78	69,67	65,72	64,59	59,15	59,36	53,78	52,63	51,74
Cantabria	150,49	102,5	83,87	74,26	74,74	73,32	75,79	67,19	67,72	58,79	58,04	52,63

Gráfico 19: Causas de mortalidad (VARONES)

5 Primeras causas de mortalidad CAM (VARONES)

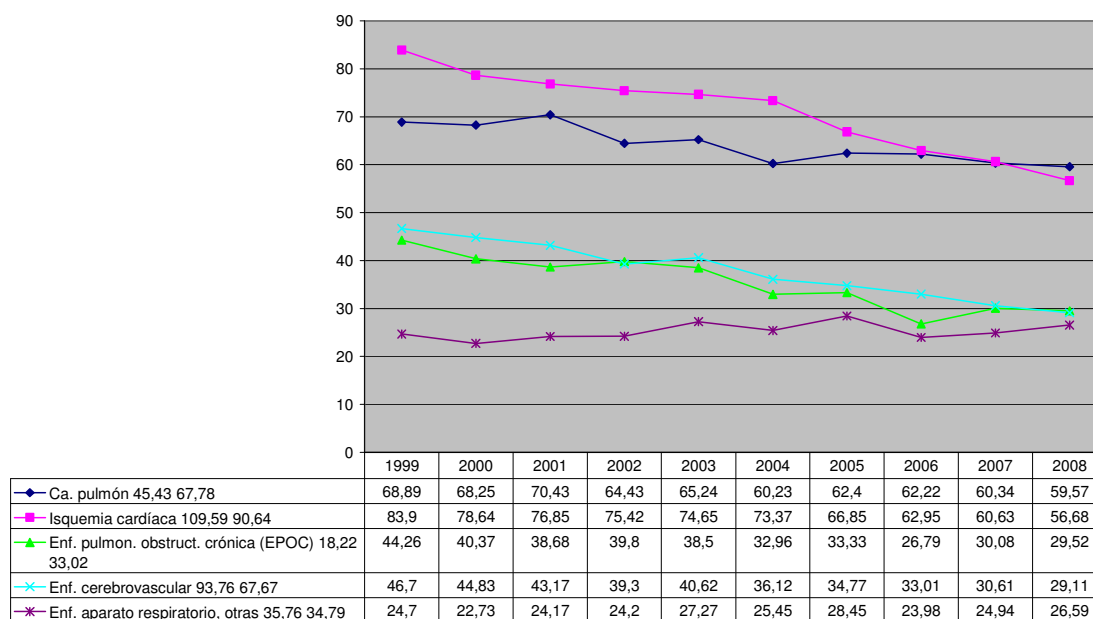
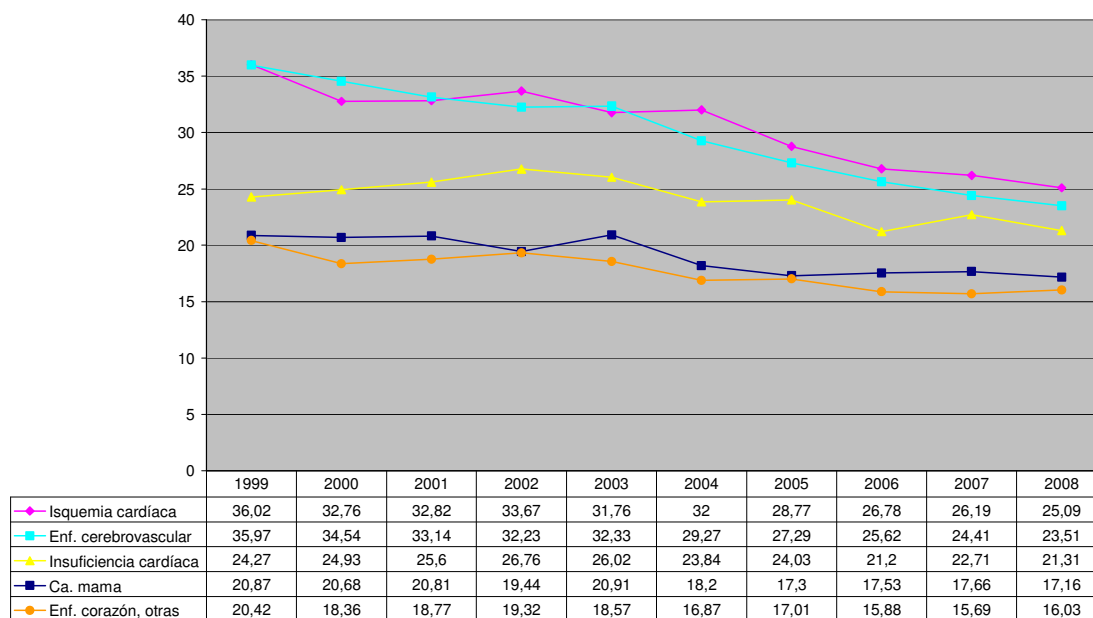


Gráfico 20: Causas de mortalidad (MUJERES)

5 Primeras causas de muerte CAM (MUJERES)



### **1.1.3. Análisis de los factores que influyen sobre la mortalidad cardiovascular:**

Los estudios que han analizado la tendencia creciente de las enfermedades cardiovasculares en los países con ingresos medios y bajos, y la tendencia descendente en los países de altos ingresos concluyen que el factor que determina ambas tendencias en mayor medida es el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular.

De forma global los factores que más condicionan el aumento de las enfermedades cardiovasculares en los países en desarrollo son la dieta inadecuada, el consumo de tabaco, el sedentarismo, el abuso de alcohol y factores psicosociales[5].

En los países desarrollados, los estudios estiman que entre un 40-60% de la reducción de las enfermedades cardiovasculares se debe por una parte a la disminución de los factores de riesgo, y por otra, al tratamiento, tanto la modificación de los estilos de vida como el tratamiento. El porcentaje estimado en que cada uno de estos factores contribuye al descenso de la mortalidad depende de los estudios.

**(Tabla 8 )**

Tabla 8

País	Periodo estudiado	Publicación	% descenso de mortalidad por control FR	% descenso mortalidad por tratamiento.
Escocia	1975 - 1994	Capewell S. <i>Heart</i> 1999[13]	51	40
Inglaterra y Gales	1980-2000	Unal B. <i>Circulation</i> 2004[14]	58	42
Inglaterra	2002-2010	Smolina K. <i>BMJ</i> 2012[15]	57-varones 52- mujeres	43-varones 48- mujeres
Reino Unido	1978-2003	Hardoon SL <i>Circulation</i> 2008 [16]	46 (varones)	-
Polonia	1991-2005	Bandosz P. <i>BMJ</i> 2012[17]	54	37
Italia	1980-2000	Palmieri L. <i>Am J Public Health</i> 2010[18]	55	40
Suecia	1986-2000	Bjorck L. <i>Eur J Heart</i> 2009[19]	55	36
España	1985-2005	Flores-Mateo G. <i>Rev Esp Cardiol</i> 2011[20]	50	47
Canadá	1994-2005	Wijeysundera HC. <i>JAMA</i> 2010[21]	48	43
Estados Unidos	1980-1990	Hunink MG <i>JAMA</i> 1997 [22]	29	43
Estados Unidos	1980-2000	Ford ES. <i>N Engl J Med</i> 2007[23]	44	47

Dentro de estos factores de riesgo, los que parecen contribuir de forma más importante en el descenso de la incidencia y la mortalidad por enfermedad cardiaca son la reducción en el colesterol plasmático, la reducción de la presión arterial sistémica y el descenso del consumo tabáquico. Según los estudios recogidos en la **Tabla 8**, la reducción del colesterol plasmático contribuye entre un 0,4 y un 50%, el descenso de la presión arterial sistémica entre el 6 y el 21% y la disminución del consumo tabáquico entre un 6 y un 56%.

Según estimaciones de la OMS [24] la contribución de estos factores sobre la mortalidad y morbilidad total, no solo cardiovascular, es fundamental. Según estas estimaciones los 6 factores de riesgo responsables del mayor porcentaje de mortalidad mundial serían la elevada presión arterial (12,8%), el tabaco (8,7%), la glucemia elevada (5,8%), el sedentarismo (5,5%), la obesidad (4,8%) y el aumento

de colesterol sérico (4,5%). Cuando se analiza el peso de estos factores de riesgo según el grado de ingresos económicos del país, en el grupo de países de elevados ingresos el tabaco pasa a ser el máximo responsable de la mortalidad (17,9%), y en el grupo de países de ingresos medios el consumo excesivo de alcohol pasa a ser el quinto factor de riesgo con más peso en la mortalidad (6,2%). En los países de bajos ingresos económicos, la elevada presión arterial, el consumo de tabaco y la elevada glucosa basal se mantienen dentro de las 6 factores de riesgo principales pero se introducen otros factores como el bajo peso al nacer, las enfermedades de transmisión sexual, y las malas condiciones del agua y de higiene dentro de los factores de riesgo más determinantes de la mortalidad.

El informe acerca de la carga global de las enfermedades y factores de riesgo de la OMS (*Global Burden of Disease and Risk Factors*) utilizando los datos de 2001[25], estimó el porcentaje de descenso del peso de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular agudo que puede ser esperado si se redujera a cero la exposición de la población al factor de riesgo, calculando la fracción atribuible de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular fundamentales. Este informe muestra que los factores que contribuyen en mayor medida a la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular agudo en todo el mundo son: la hipertensión arterial, el colesterol plasmático elevado, el sobrepeso y la obesidad, el tabaco, la pobre ingesta de fruta y verdura, y el sedentarismo.

Estos resultados van en la misma línea a los obtenidos en otros estudios poblacionales como el INTERHEART[26, 27], un estudio con 15.000 casos y 15.000 controles de 52 países de Europa, Oriente Medio, Asia y África, en el que se examinó el impacto de los factores de riesgo en la incidencia de infarto agudo de

miocardio. Las conclusiones a las que llega el estudio son similares a las obtenidas en el estudio Framingham unas décadas antes, teniendo en cuenta las limitaciones de comparar un estudio de casos y controles con un estudio de cohortes prospectivas. El estudio INTERHEART encontró que la dislipemia es el factor que más contribuye de forma global al riesgo cardiovascular, seguido del consumo de tabaco. Otros factores de riesgo que contribuyen serían la obesidad abdominal, factores psicosociales, la hipertensión arterial y la diabetes.

Al igual que la actuación sobre los factores de riesgo cardiovascular es responsable del descenso de aproximadamente un 50% de la mortalidad cardiovascular, se estima que las medidas terapéuticas de los eventos cardiovasculares serían responsables del 50% restante.

En este sentido el proyecto MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) de la OMS[28], que examinó la tendencia de las tasas de mortalidad, de incidencia de eventos cardiovasculares y de la mortalidad en el primer mes del evento, de hombres y mujeres entre 35 y 64 años pertenecientes a 38 poblaciones de 21 países durante 10 años (1985-7 a 1995-7); encontró que dos tercios del descenso de la mortalidad por enfermedad coronaria podía ser atribuido a la disminución de la incidencia de eventos y un tercio al descenso de la evolución fatal de estos eventos.

En estudios poblacionales posteriores con muestras de población no incluidas en el estudio MONICA, se han obtenido resultados en la misma línea. Como concluye el estudio sobre el descenso de la mortalidad cardiovascular en Estados Unidos entre 1980 – 2000 utilizando el método IMPACT, aproximadamente la mitad del descenso de muertes puede ser atribuible a la reducción de los factores de

riesgo principales (44%) y aproximadamente la mitad a las medidas terapéuticas (47%)[23]. Del 44% del descenso de la mortalidad atribuido a los cambios en los factores de riesgo, se estimó que el 24% se debía a la reducción del colesterol sérico total, el 20% al control de la presión arterial sistólica, el 12% a la disminución de la prevalencia del hábito tabáquico y un 5% a la disminución del sedentarismo. Aunque estas reducciones fueron parcialmente compensadas por el incremento del IMC (8%) y la el aumento de la prevalencia de diabetes (10%). Del 47% de la reducción de la mortalidad atribuida a las medidas terapéuticas, se estimó que la revascularización posterior a un infarto de miocardio habría producido un descenso de un 11% de la mortalidad, los tratamientos iniciales del infarto del miocardio o de la angina, un 10%; el tratamiento del fallo cardiaco, un 9%, el tratamiento revascularizador de la angina crónica, un 5% y otras terapias, un 12%.

*Smolina et al*, estudiaron la tendencia de la incidencia de infarto agudo de miocardio y su evolución fatal comparándola con la evolución de las tasas de mortalidad total por IAM en Inglaterra entre el 2002-2010[15], concluyendo que un poco más de la mitad del descenso de las muertes por IAM podían ser atribuidas al descenso de la incidencia y un poco menos de la mitad al aumento de la supervivencia en el primer mes posterior al infarto.

En Suecia el análisis de la mortalidad cardiovascular a través del modelo IMPACT entre los años 1986-2000[19], estimó que el 55% del descenso de la mortalidad era debido al control de los factores de riesgo, especialmente el del colesterol sérico, y el 36% al tratamiento médico y quirúrgico.

En Italia, *Palmieri et al*[18], obtuvieron estimaciones semejantes del análisis de la tendencia de la mortalidad cardiovascular entre los años 1980-2000,

concluyendo que un 55% del descenso de la mortalidad se debía al control de los factores de riesgo y un 40% al tratamiento.

En Canadá[21], el análisis de la mortalidad cardiovascular entre los años 1994 y 2005, estimó que el 48% del descenso se debía al control de los factores de riesgo, descenso parcialmente compensado por el incremento del IMC y de la prevalencia de diabetes, y el 43% al tratamiento.

En Polonia[17], se estimó que el descenso de la mortalidad cardiovascular entre 1991 y 2005 se debió en un 54% al control de los factores de riesgo, fundamentalmente del colesterol total, descenso parcialmente compensado por el incremento del IMC y de la prevalencia de diabetes; y en un 37% por el tratamiento.

En España, según el análisis de la disminución de la mortalidad entre los años 1988 y 2005 a través del modelo IMPACT[20], aproximadamente el 47% de la caída de la mortalidad se ha atribuido a la mejora en el tratamiento y un 50% a cambios en los factores de riesgo. Las medidas terapéuticas que contribuyeron en mayor medida a este descenso fueron el tratamiento en la fase aguda de los síndromes coronarios (en un 11%), la prevención secundaria (un 10%) y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (en un 9%). El mayor beneficio en la mortalidad deriva de los cambios en el colesterol total (cerca de un 31% en la caída de mortalidad) y de la presión arterial sistólica (cerca de un 15%). Se observaron diferencias importantes entre sexos en las tendencias de los factores de riesgo: se incrementó la diabetes mellitus y la obesidad en los varones y la prevalencia del consumo de tabaco en las mujeres jóvenes.

Por tanto, el descenso de la mortalidad cardiovascular parece ser debida tanto a una mejora en el control de los factores de riesgo cardiovascular como al

desarrollo de las medidas terapéuticas; es decir, tanto a la mejora de prevención primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Esto se traduce en una disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares y en un aumento de la supervivencia posterior al evento.

El impacto de la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares difiere entre países con niveles de desarrollo similares. Esto puede observarse en el área Mediterránea, donde existen tasas menores de cardiopatía isquémica que en países del Norte de Europa o estados Unidos, donde tienen un control similar de los factores de riesgo o incluso mejor. [29] Este fenómeno, que se ha llamado “la paradoja Mediterránea”, se observa también en España[30].

A pesar de que, como he desarrollado anteriormente, la mortalidad cardiovascular en España ha descendido de forma importante en las últimas dos décadas, la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular sigue siendo elevada. Como concluye el estudio DARIOS[31], la prevalencia en la población española entre 35-74 años desde el año 2000 de hipertensión arterial y dislipemia es superior al 40%, la de obesidad y consumo de tabaco es entorno al 27% y la de diabetes, de un 13%. Este estudio multicéntrico también concluye que el control de estos factores de riesgo oscila entre un 64% (varones diabéticos) y un 34%(varones hipertensos). El control de la hipercolesterolemia se encuentra entorno al 50%.[32]

Por tanto, los factores de riesgo cardiovascular clásicos, no parecen explicar la totalidad del riesgo cardiovascular, especialmente en poblaciones como las del área mediterránea. La estimación del riesgo cardiovascular, que desarrollaré en el punto 1.3, debe entonces adaptarse a las características de la población de estudio.

## 1.2. **Inflamación y Aterosclerosis**

La aterosclerosis ha pasado de ser considerada una enfermedad de depósito y degenerativa a ser entendida como una enfermedad inflamatoria crónica que da lugar a un episodio clínico agudo como resultado de la complicación de una placa de ateroma.[33]

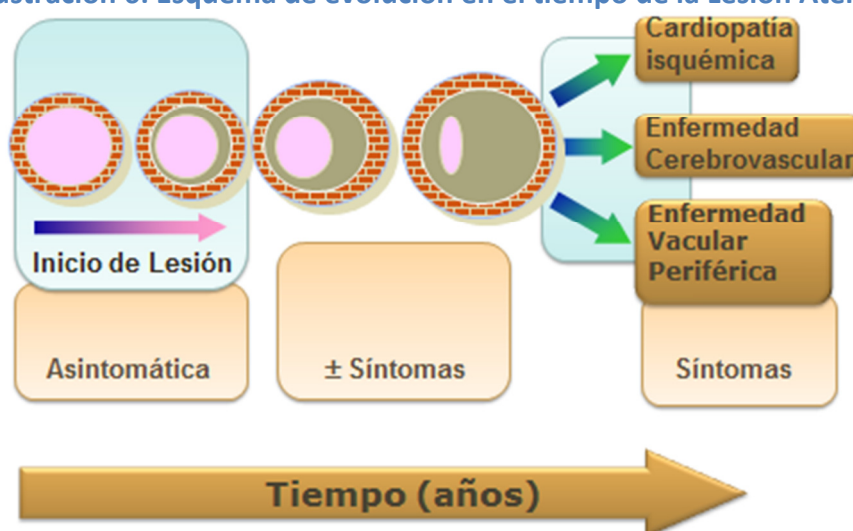
### 1.2.1. **Conceptos**

La **arteriosclerosis** es un proceso generalizado relacionado con la edad que se presenta como un aumento difuso del grosor de las capas íntimas y medias de las arterias, con una pérdida de elasticidad de las mismas.

Cuando este proceso tiene lugar como consecuencia de la formación de una placa de ateroma recibe el nombre de **aterosclerosis**.

La lesión básica de la aterosclerosis es la **placa de ateroma**. La formación de la placa de ateroma o **ateromatosis** fue definida por primera vez por Marchand a principios del siglo XIX., como el desarrollo de una lesión predominantemente de la íntima que afecta a las arterias elásticas y musculares de mayor calibre. Sus dos componentes básicos son el depósito de lípidos y la proliferación celular y colágena. La placa de ateroma experimenta una evolución morfológica progresiva que se relaciona de forma directa con su expresión clínica. [\(Ilustración 6: Esquema de evolución en el tiempo de la Lesión Aterosclerótica\)](#)

Ilustración 6: Esquema de evolución en el tiempo de la Lesión Aterosclerótica\*



\* Traducido de Peter Libby. "Inflammation and the Pathogenesis of Atherothrombotic Disease". Publicado en <http://www.lipidsonline.org>

### 1.2.2. Evolución anatomopatológica de la placa de ateroma

Como he señalado anteriormente, el proceso aterogénico puede empezar desde edades muy tempranas. El depósito y salida de lipoproteínas del espacio subendotelial es un proceso fisiológico normal. Su permanencia en este espacio viene condicionada por el flujo de entrada de estas lipoproteínas y de su resistencia a las modificaciones oxidativas que suponen un cambio en su comportamiento biológico.

Las LDL modificadas, sobre todo las oxidadas, son citotóxicas y lesivas para el endotelio, quimiotácticas para los monocitos e inhibitoras de la migración de los macrófagos.

Las LDL oxidadas inducen la expresión del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) o la interleucina 1 (IL-1), las cuales favorecen la expresión endotelial de moléculas de adhesión endotelial.

Los monocitos fagocitan estas LDL modificadas, cargándose de lípidos y transformándose en células espumosas. Si el nivel circulante de lipoproteínas supera a la capacidad fagocítica de los monocitos, los macrófagos ejercen una función quimiotáctica sobre más monocitos y células musculares lisas de la pared arterial que se transforman en macrófagos, que van cargándose de lípidos transformándose en células espumosas.

Estas células cargadas de lípidos terminan lisándose liberándose al espacio celular los cristales de colesterol y las enzimas catalíticas contenidas en los restos celulares, desencadenando un proceso inflamatorio local.

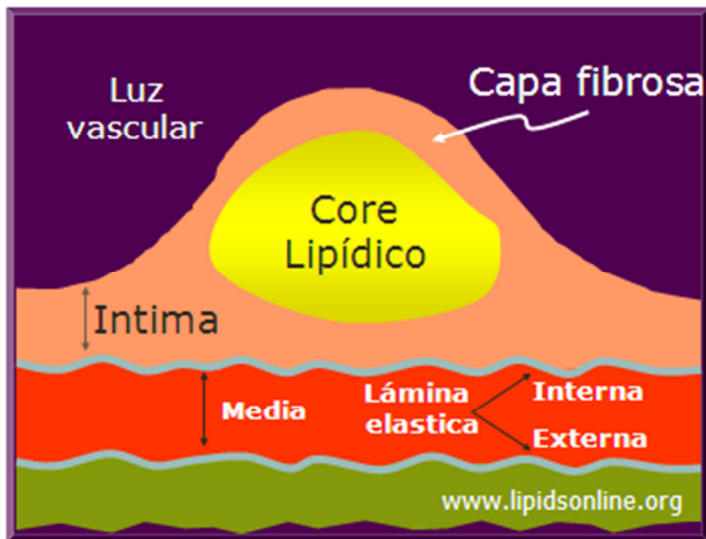
Inicialmente el depósito lipídico extracelular es escaso. En esta primera fase la lesión se conoce como estría lipídica o adiposa, presente desde la primera infancia y visible macroscópicamente. Aunque puede considerarse como precursora de la placa ateromatosa, en ocasiones puede involucionar.

La placa de ateroma puede aparecer al final de la pubertad. Presenta mayor contenido lipídico y celular que la estría lipídica, debido a la perpetuación del mecanismo patogénico anteriormente esbozado. Se forma un núcleo o core lipídico entorno a cual se organiza el componente celular(

---

**Ilustración 7).** La fase final es la placa fibrosa o fibroateroma que se caracteriza por la gran reacción conectiva con depósito de colágeno y fibrosis, que constituye un mecanismo defensivo de la pared endotelial ante la placa de ateroma que gracias a su consistencia blanda es especialmente deformable. La reacción fibrótica estabiliza la placa.

Ilustración 7: Anatomía Patológica de la placa de ateroma



### 1.2.3. Etiopatogenia de la aterosclerosis

Clásicamente se han considerado dos teorías para intentar explicar la formación de la placa de ateroma. La primera, iniciada por Rokitansky en 1852 postulaba que el mecanismo inicial era la reacción fibrótica que producía un engrosamiento de la íntima que de forma secundaria se cargaba de lípidos. Sin embargo, para Virchow (1856), el depósito lipídico es el que determinaría la formación de la placa.[34]. En ambas teorías, la incrustativa de Rokitansky o la infiltrativa de Virchow, el endotelio es un agente pasivo que sufre un proceso fibrótico o de depósito.

Más de un siglo más tarde, Ross[35], integró ambas teorías al considerar la aterosclerosis como un proceso de respuesta inflamatoria a una agresión endotelial. Según esta teoría una diversidad de estímulos: mecánicos, químicos, biológicos o inmunológicos pueden ser capaces de provocar una lesión del endotelio vascular. Esta lesión puede ser mecánica pero también funcional, generándose el concepto de disfunción endotelial.

El endotelio tiene funciones endocrinas que regulan las actividades antiinflamatorias, mitógenas y de contractilidad de los vasos de la pared, así como del proceso hemostático.

La lesión endotelial desencadenaría una respuesta de infiltración monocitaria, alteraría la capacidad antitrombótica endotelial, su capacidad fibrinolítica, e incluso la respuesta vasomotriz.

Si esta lesión progresa, puede producirse la rotura de la barrera endotelial favoreciendo el paso hacia la pared de lipoproteínas y fibrinógeno, y alterando aun más la función reguladora endotelial.

Otra consecuencia del daño endotelial es la generación de procesos de coagulación, producidos por la pérdida de la capacidad antitrombogénica endotelial y el favorecimiento de la adhesión y agregación plaquetaria sobre el endotelio lesionado.

La respuesta inflamatoria a la lesión endotelial difiere de la que se produce en otros tejidos en dos aspectos: en que el origen del tejido conectivo es la célula muscular lisa y en la cronicidad y difícil reversibilidad del proceso.

Para el grupo de investigación de Fuster[36] el daño endotelial se puede clasificar en tres estadios:

**Estadio I:** Daño funcional pero no morfológico. Pueden ser debidas a pequeñas alteraciones del flujo intraluminal (zonas de flexión, hipertensión arterial, ramificaciones arteriales) o del interior de la propia pared (isquemia de los *vasa vasorum*). Cuando las lesiones de este estadio se mantienen se van desarrollando de forma crónica lesiones ateromatosas, que se verá favorecido por circunstancias como la hiperlipemia, irritantes químicos del tabaco, inmunocomplejos circulantes y

eventuales infecciones. Con el depósito de macrófagos en el espacio subintimal, se produce la liberación de sustancias tóxicas como enzimas proteolíticas, radicales libres, etc y que conduce al estadio II.

**Estadio II:** Denudación del endotelio con daño intimal, pero la lámina elástica interna se mantiene intacta. En esta fase la agregación plaquetaria y el depósito de fibrina, secundario a la activación de la cascada de la coagulación puede dar lugar a trombosis.

**Estadio III:** Afectación de las capas íntima y media. Con predisposición a la trombogénesis.

#### **1.2.4. Inflamación en aterosclerosis:**

Los procesos inflamatorios dirigen muchos aspectos de la biología de las placas de ateroma que determinan su evolución clínica[37].

La inflamación es considerada como la llave reguladora del proceso que vincula múltiples factores de riesgo de la aterosclerosis y sus complicaciones como la alteración de la biología arterial.

##### ***1.2.4.1. Respuesta inmune implicada en la aterosclerosis***

La respuesta inflamatoria en la aterosclerosis implica elementos tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.

##### *Inmunidad Innata:*

Existe una implicación temprana tanto de los monocitos como macrófagos durante la aterogénesis. Los monocitos dan lugar a los macrófagos, que en la íntima arterial se transforman en células espumosas, células distintivas de la estría lipídica.

### **Monocitos:**

Los trabajos recientes se han centrado en la heterogeneidad de los fagocitos mononucleares. Actualmente se distinguen un subconjunto proinflamatorio de otra población de monocitos menos inflamatorios. El subconjunto inflamatorio expresa altos niveles del marcador de superficie celular Ly6C/GR-1 (conocido también como GR-1) en el ratón. Estos monocitos inflamatorios expresan altos niveles de receptores toll-like (TLR), de TNF, IL-1 y otras citoquinas. El subconjunto menos inflamatorio expresa niveles altos de factor de crecimiento transformador beta (transforming growth factor o TGF- $\beta$ ), receptores basura CD36 y SR-A, de mediadores angiogénicos incluidos el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

### **Células dendríticas**

Las células dendríticas presentan antígenos a los linfocitos T, vinculando así la inmunidad innata con la adaptativa. Expresan moléculas HLA, CD 80/86 y CD40.

### **Mastocitos:**

Producen diversos mediadores como la histamina, los leucotrienos, la quimasa, trypasa, la interleucina 6 (IL-6) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ). Los estudios recientes sostienen un papel causal a los mastocitos en la aterosclerosis en ratones.

### **Plaquetas:**

También intervienen en la inmunidad adaptativa. Cuando están activadas exteriorizan el ligando CD40 y liberan mediadores incluidos: RANTES (regulated and cel T expressed secreted), proteína mielóide MRP-8/14, y factor de crecimiento plaquetario (PDGF) y TGF- $\beta$ .

### *Inmunidad adaptativa*

Las sucesivas evidencias atribuyen un papel regulador clave de la inflamación a la inmunidad adaptativa en la aterosclerosis y sus complicaciones.[38]

Los linfocitos T organizan su respuesta inmune al encontrarse con los antígenos presentados por las células dendríticas. Los posibles antígenos que estimulan las células T incluyen algunas proteínas de choque térmico, algunos componentes de las lipoproteínas plasmáticas, y potencialmente estructuras microbianas. El clon celular que reconoce estos antígenos proliferan para amplificar la respuesta inmune. Previamente a una nueva exposición a estos antígenos específicos, las células T producen citoquinas y desencadenan la inflamación. Como caracteriza a la inmunidad adaptativa esta respuesta inflamatoria es más lenta y estructurada que la respuesta innata.

Las células implicadas son:

#### **Linfocitos T helpers:**

Las células T helpers encabezan el reconocimiento antigénico, y se clasifican en 2 subgrupos funcionales conocidos como Th1 y Th 2. La respuesta de los Th1 generalmente amplifica la vía inflamatoria a través de la secreción de citoquinas como el interferón gamma. Esta respuesta parece agravar la aterosclerosis.

Un subgrupo recientemente reconocido, las células Th17, ejercen unas acciones particularmente proinflamatorias.

Las Th2 elaboran citoquinas que pueden modular la inflamación, como la IL-4 que puede promover inmunidad humoral, por lo que el papel de la Th2 en la aterosclerosis es controvertido.

### **Linfocitos T reguladores (Treg)**

Los linfocitos T reguladores pueden reducir la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, los T reguladores y los Th2 pueden contrarrestar el efecto proinflamatorio de los Th1 y los Th17.

Los Thelper y los Treg expresan CD4 en sus superficie, sin embargo un tercio de las células T son de un tipo diferente que porta marcadores CD8 y reconoce antígenos unidos a moléculas HLA de muchos tipos celulares, típicamente agentes virales de células infectadas. Cuando están activadas, las células T CD8 matan células vecinas. Diversos mediadores producidos en las lesiones pueden reclutar CD8 capaces de matar células musculares lisas y macrófagos, procesos vinculados con el crecimiento y complicación de las lesiones.

Los CD4 y CD8 comparten la capacidad de reconocer proteínas antigénicas unidas a moléculas HLA en las superficies celulares. Por el contrario, las células T natural killer (NKT) responde ante los antígenos lipídicos presentados por las moléculas CD1. Una vez activadas, las NTK producen citoquinas proinflamatorias que promueven la aterosclerosis.

#### *Inmunidad humoral*

Los linfocitos B secretan anticuerpos que como las células T pueden reconocer millones de diversas estructuras. Varias líneas de investigación sugieren que la inmunidad humoral puede atenuar más que promover la aterosclerosis. Por ejemplo, la esplenectomía agrava la aterosclerosis.[39] En estudios con ratones se ha observado que en los hipercolesterolémicos se desarrolla una fuerte respuesta humoral dirigida contra epítomos característicos de LDL oxidadas[40, 41]. También se ha visto que la inmunización de conejos o ratones con LDL oxidadas atenúa la

aterosclerosis. Estos hallazgos subrayan la visión de las defensas del huésped frente a agentes infecciosos se puede solapar con la vía inflamatoria implicada en la aterosclerosis. Esta observación de que la inmunidad humoral contra las LDL oxidadas puede proteger contra la aterosclerosis ha inspirado exploraciones terapéutica sobre vacunas contra las LDL oxidadas para mitigar la enfermedad.

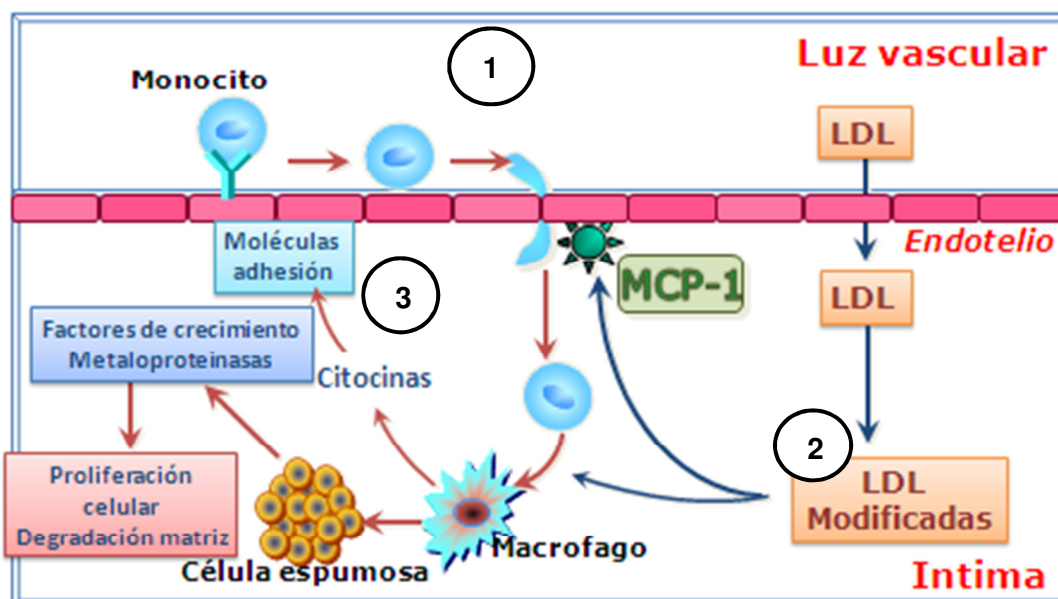
Bajo condiciones normales el endotelio de la pared vascular resiste la adhesión y agregación plaquetaria y promueve la fibrinólisis. Cuando el endotelio es activado por estímulos como la hipertensión, el tabaco, una dieta no saludable, la obesidad, la insulina resistencia o la inflamación, las células endoteliales expresan una serie de moléculas de adhesión (como la VCAM-1) que selectivamente reclutan varios tipos de leucocitos. Los monocitos se adhieren al endotelio disfuncional uniéndose a las moléculas de adhesión leucocitarias, no expresadas en el endotelio normal, pero inducidas por mediadores asociados con los factores de riesgo, como las citoquinas proinflamatorias, la angiotensina II y las lipoproteínas oxidadas.

Una vez que los monocitos se adhieren al endotelio activado, las proteínas proinflamatorias y las citoquinas generan un estímulo quimiotáctico que les induce a entrar en la íntima. Dentro de la íntima, los monocitos maduran a macrófagos, los cuales expresan receptores “basura” (o “*scavengers*”) que les permiten fagocitar lipoproteínas, transformándose en células espumosas, cargadas de lípidos. Los macrófagos proliferan dentro de la íntima manteniendo y ampliando el proceso inflamatorio a través de la liberación de factores de crecimiento y citoquinas, incluso enzimas que destruyen la matriz extracelular, como son la metaloproteinasas (MMPs) y el factor procoagulante tisular (TF). Según algunos estudios en ratones, el reclutamiento de los monocitos no sólo se produce en las etapas iniciales de

formación de la placa de ateroma, sino que continua en las lesiones ya establecidas[42].

La respuesta inmunitaria implicada en la formación de la placa de ateroma se sintetiza en la **Ilustración 8**.

**Ilustración 8: Proceso inflamatorio en la formación de la placa de ateroma\***



\* Traducido y adaptado de Philip Barter. "Role of Lipoproteins in Inflammation". Publicado en <http://www.lipidsonline.org>.

1. Los monocitos se adhieren fuertemente a las células endoteliales y migran al espacio subendotelial donde se diferencian en macrófagos. Los macrófagos liberan una serie de sustancias químicas, entre ellas las citocinas y se cargan de lípidos transformándose en células espumosas. Los macrófagos y las células espumosas secretan factores de crecimiento que activan la proliferación celular y la producción de matriz celular, así como metaloproteinasas que degradan esta matriz. Por lo tanto, los macrófagos y las células espumosas contribuyen ambos al crecimiento de la lesión y pueden contribuir a la inestabilidad de la placa y los efectos trombóticos.<sup>34</sup> Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis--an update*. N Engl J Med, 1986. **314**(8): p. 488-500.
2. Las LDL modificadas promueven la diferenciación de los monocitos a macrófagos, un paso clave en el proceso inflamatorio del desarrollo de la aterosclerosis. Los macrófagos activados expresan receptores "basura" (*scavengers*) a través de los cuales captan las LDL modificadas, acumulan los lípidos y se convierten en células espumosas.
3. Las citosinas liberadas por los macrófagos, especialmente el TNF- $\alpha$  y la IL-1, activan las células endoteliales para expresar moléculas de adhesión celular para los monocitos, favoreciendo su migración al espacio subendotelial por la MCP-1.<sup>43</sup> Kannel, W.B., *Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham*. Am J Cardiol, 1976. **37**(2): p. 269-82.

#### **1.2.4.2. Inflamación y trombosis**

La ruptura de la capa fibrosa de la placa de ateroma y la trombosis secundaria causa la mayoría de los casos de infarto de miocardio. La inflamación regula la fragilidad de esta capa fibrosa, así como el potencial inflamatorio de la placa. Además de los macrófagos, los linfocitos T juegan un papel importante en el proceso inflamatorio que desencadena la trombosis. Los linfocitos T entran en la íntima mediante la unión a los V-CAM 1 y en respuesta fundamentalmente al interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) inducido por diversas quimioquinas. Estas quimioquinas se unen al receptor específico expresado por los linfocitos T de la placa. Cuando los linfocitos T están activados en la íntima producen citoquinas inflamatorias (ligando CD40, CD 154...), que inducen la degradación de la matriz extracelular y la producción del TF. Este factor inicia la cascada de la coagulación, aumentando la trombogenicidad del centro lipídico de la placa[37].

La inflamación también influye sobre el metabolismo del colágeno, molécula clave de la matriz que le confiere su estabilidad y dureza a la capa fibrosa. El IFN- $\gamma$  producido por los linfocitos T en la placa inhibe la producción de colágeno por las células musculares lisas. Los linfocitos T también promueven la degradación del colágeno de forma indirecta a través de la producción local de citoquinas.

Por lo tanto, la inflamación actúa en todas las fases de la aterosclerosis, desde su inicio hasta sus últimas complicaciones como la trombosis.

## 1.2.5. Significado de los mediadores inflamatorios

### 1.2.5.1. Proteína C Reactiva (PCR)

La PCR es una proteína plasmática formada por cinco subunidades idénticas de 21,500 daltons cada una. Fue descubierta en 1929 por Tillet y Francis en pacientes con infecciones por *Streptococo pneumoniae*[44].

Juega un papel clave en la respuesta inmunológica y es un marcador estable de inflamación sistémica, con una vida media de 19 horas.

La principal fuente de PCR es el hígado. Su producción parece estar regulada durante la fase aguda por diversas citoquinas como IL-6, IL-1 y TNF $\alpha$ . También es producida en el epitelio y macrófagos del tracto respiratorio, en el riñón y en las neuronas, y de forma más notable se localiza en la placa aterosclerótica, probablemente no como consecuencia del depósito de su forma circulante, sino debido a la producción local. Estudios recientes aportan evidencias respecto a la relación entre la producción de PCR y el tejido adiposo. *Ouchi et al.*[45] demostraron la expresión en el tejido humano adiposo, *Calabro et al.*[46] mostraron que la PCR es producida en los adipocitos pero no en los preadipocitos bajo estímulo inflamatorio (lipopolisacáridos, TNF- $\alpha$  y resistina). *Singh et al.*[47] han demostrado recientemente que la leptina puede inducir la expresión de PCR en las células del endotelio de las arterias coronarias humanas a través de la estimulación del receptor de leptina. *Inoue et al.* aportan estudios in vivo acerca de la producción de PCR en los vasos de la pared, en un grupo de pacientes con síndrome coronario agudo y otro con enfermedad coronaria estable donde midieron la concentración del gradiente translesional de PCR. Se observó una mayor concentración en los pacientes con síndrome coronario agudo y un incremento progresivo de este

gradiente tras intervención coronaria percutánea, como resultado del daño de la pared vascular[48].

***Intervención de la PCR en la aterosclerosis:***

La PCR compromete la vasodilatación producida por el Oxido Nítrico (NO), disminuyendo la expresión y bioactividad de la oxido nítrico sintetasa endotelial y de las células musculares lisas[49, 50]. Esto favorece la disfuncionalidad del endotelio, fase inicial del proceso aterosclerótico.

En estudios experimentales in vitro se ha observado que la PCR induce tanto en las células endoteliales de la vena umbilical como en las células endoteliales de arterias coronarias humanas la expresión de ICAM, VCAM, E-selectina y MCP-1, moléculas implicadas en el reclutamiento de monocitos y su migración a través del endotelio[51].

La PCR también interactúa con la LDL, que atraviesa el endotelio y es oxidada por especies oxidativas locales (reactive oxidative species- ROS). Las LDL oxidadas estimulan las células endoteliales a la expresión de moléculas de adhesión. Los macrófagos reclutados a la íntima arterial se convierten en células espumosas al fagocitar LDL oxidadas. Estas células muestran tinción positiva para PCR, la cual se cree que es asumida vía macropinocitosis, en parte a consecuencia de la absorción de LDL opsonizadas con PCR[52]. La opsonización de las LDL por la PCR mejora la fagocitosis de lipoproteínas por parte de los macrófagos y puede estar implicada en la liberación de MCP-1[53]. Además la PCR induce la expresión de los receptores de las LDL oxidadas en las células endoteliales de las arterias coronarias humanas[54].

La PCR amplifica los eventos relacionados con el depósito de lípidos y su

oxidación, induciendo la producción de ROS por parte de diversas células de la placa aterosclerótica, incluido macrófagos y células musculares lisas vasculares[55].

La PCR también interactúa con las HDL, en el sentido protector de aterosclerosis de estas lipoproteínas. En modelos in Vitro se ha observado que las HDL previene el aumento de producción de moléculas de adhesión de la superficie de las células endoteliales inducido por la PCR[56].

Las etapas siguientes incluyen la transición de la placa aterosclerótica de estría adiposa a una lesión más fibrosa. Las células fundamentales implicadas en esta etapa son las células musculares lisas vasculares, que se acumulan en la íntima y producen matriz extracelular. Diversos estudios sugieren un papel de modulación de la PCR en esta etapa. En particular, la PCR interactúa con las células musculares lisas de los vasos activando el factor kappa nuclear (NFκ B), induciendo la MCP-1, IL-6 y la expresión de óxido nítrico sintetasa[49].

Además la PCR dirige la acumulación de las células musculares lisas en la íntima del vaso[55].

Por lo tanto, a través de diversos efectos, la PCR contribuye a la perpetuación y amplificación de la inflamación y de la respuesta inmune. También, de forma indirecta, interviene en etapas antigénicas específicas de la respuesta inmune, a través del aumento de la producción de IL-12 por los macrófagos, con la subsecuente inducción de la diferenciación de los linfocitos CD4 y la producción de interferón gamma. El IFN-γ puede actuar sinérgicamente con la PCR en la promoción de la inflamación vascular[57, 58].

Una función biológica directa de la PCR durante la respuesta inmune innata es regular la activación del complemento, el cual está relacionado con la enfermedad

cardiovascular, al estar localizados los factores del complemento junto con la PCR en la placa de ateroma. Concretamente la PCR se une a C1q iniciando la cascada del complemento que es implicada en la opsonización, en el reclutamiento de los leucocitos y en la apoptosis[59, 60].

La PCR actúa también en la desestabilización de la placa y su ruptura al interferir en la formación de la capa fibrosa, la activación de la cascada de la coagulación y la inducción de la apoptosis. La PCR induce la expresión del factor tisular (TF) a través del factor kappa[61], también afecta a la fibrinólisis al favorecer la producción de PAI-1 e inhibir el activador tisular del plasminógeno[62].

Además la PCR inhibe la angiogénesis tanto basal como estimulada, promoviendo la muerte de las células endoteliales al impedir la liberación del óxido nítrico y la disminución de la migración, adherencia y supervivencia de las células progenitoras del endotelio[63]. Estas células progenitoras del endotelio son fundamentales en la regeneración vascular.

La PCR puede también promover la apoptosis de las células musculares lisas de los vasos, que parece ser un paso clave en la progresión e inestabilidad de la placa.

### ***PCR como factor de riesgo cardiovascular***

Estas evidencias fisiopatológicas que vinculan la PCR con la aterosclerosis han llevado a realizar múltiples estudios para valorar su utilidad como factor de riesgo cardiovascular. En las últimas décadas más de 30 estudios epidemiológicos han demostrado que la PCR está asociada con un aumento del riesgo cardiovascular.

Entre las características más importantes que la convierten en un buen marcador inflamatorio se encuentran el ser muy estable analíticamente, el que sus niveles son independientes del sexo, la edad y la condición racial; que no hay variación diurna de sus niveles séricos, y que puede ser medida sin necesidad de estar en ayunas con el preparado comercial de alta sensibilidad (hs-CRP) capaz de detectar niveles inferiores a 0,3 mg/l.

### ***PCR en prevención primaria***

La primera vez que la hs-CRP fue utilizada como predictor cardiovascular fue descrito por Ridker et al en 1997[64]. En este estudio 543 hombres, aparentemente sanos fueron monitorizados durante 8 años acerca de la aparición de infarto de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular agudo (ACVA) o trombosis venosa. Los niveles basales de hs-CRP fueron más altos entre los varones que desarrollaron IAM o ACVA. El riesgo era estable durante largos periodos y era independiente de otros factores de riesgo.

Datos similares se obtuvieron en el “Estudio sobre la Salud de la mujer” (“Women’s Health Study) [65] con un grupo de 28.263 mujeres postmenopáusicas, aparentemente sanas, en las que se midieron 4 marcadores inflamatorios: PCR, la proteína amiloide sérica A [66], la IL-6 y la ICAM-1. Los cuatro resultaron ser predictores de riesgo cardiovascular.

Resultados similares se obtuvieron del estudio ARIC ( Atherosclerosis Risk In Communities)[67], the Nurses’ Health Study, and Health Professionals Follow-up Studies[68], el estudio MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease)[69], the Reykjavik Health Study[70] y el Cardiovascular Health Study[71]. La PCR parece ser un predictor de eventos cardiovasculares más

fuerte que el LDL y añade información pronóstica a la escala de riesgo de Framingham[72].

Múltiples estudios de cohorte indican que la hs-CRP añade información sobre riesgo cardiovascular en todos los niveles del síndrome metabólico y es predictiva de la aparición de diabetes tipo 2, que comparte procesos inflamatorios comunes con la aterosclerosis[73, 74].

Ridker et al en 2007[75] desarrollaron y validaron un algoritmo de predicción de eventos cardiovasculares, la escala de riesgo de Reynolds, en una población de casi 25.000 mujeres inicialmente saludables. Entre otros factores considera los niveles séricos de hs-CRP. Esta escala reclasificó entre el 40 y el 50% de las mujeres consideradas previamente de riesgo intermedio a las categorías de bajo y alto riesgo, mejorando la precisión en el cálculo del riesgo cardiovascular. Posteriormente el mismo grupo evaluó el algoritmo en una población de varones, mejorando también la predicción[76].

La PCR fue utilizada como criterio para identificar a los sujetos de alto riesgo en el estudio JUPITER[77] (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an International Trial Evaluating Rosuvastatin). En dicho estudio se comparaba la rosuvastatina versus placebo en una población de 17.800 pacientes con LDL por debajo de 130 mg/dl (límite utilizado para la indicación de tratamiento farmacológico en prevención primaria), una hs-CRP igual superior a 2 mg/L se utilizó como criterio para clasificar a los pacientes como alto riesgo. El estudio fue interrumpido antes de concluir los 2 años de seguimiento, al observarse un beneficio significativo con el uso de rosuvastatina en la reducción del LDL (del 50%), de la PCR en un 37%, y en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en un 44% de

riesgo relativo.

En 2003 la AHA/CDC (American Heart Association (Centres for Disease Control and Prevention Consensus)[78] publicó unas recomendaciones para la aplicación clínica de la medición de hsPCR. Ninguna era de Clase I (que deben ser indicadas) y no recomendaba el screening a toda la población con la intención de estimar el riesgo cardiovascular. Entre las recomendaciones de Clase IIa para prevención primaria, en la que habiendo conflicto de opiniones y evidencias el balance es favorable a su uso, se encuentran la determinación en sujetos clasificados como riesgo intermedio (10-20% a 10 años) para, según el criterio médico, intensificar las medidas de prevención primaria, y que los pacientes con niveles elevados de hsPCR > 10 mg/l de forma persistente sean evaluados de patología no cardiológica. **Tabla 9**

Las sociedades Europeas no han recomendado la medida de hs-CRP para establecer el riesgo cardiovascular.

### ***PCR en prevención Secundaria***

La recomendación de la AHA/CDC sobre la utilidad de medir los niveles de hsPCR en prevención secundaria es que podría ser útil como marcador independiente de pronóstico para eventos recurrentes, incluida muerte, IAM y reestenosis y como indicador de intensificación de la terapia. Aunque esta recomendación es controvertida porque el tratamiento intensivo de los pacientes que han sufrido ya un evento cardiovascular está indicada independientemente de los niveles de hsPCR. Podría ser una forma de medir la actividad de la enfermedad, monitorizar la terapia y motivar al paciente[78].

Tabla 9: Recomendaciones para la aplicación en la Práctica Clínica de la determinación de hsPCR de la AHA/CDC[78]

	<b>Clase I</b> (Deben ser indicadas)	<b>Clase IIa</b> (Conflicto Evidencia/opinión a favor de la utilidad /eficacia)	<b>Clase IIb</b> (Conflicto Evidencia/opinión: utilidad /eficacia peor establecida)	<b>Clase III</b> (No indicada)
Poblacional				No screening poblacional de hsPCR para estimación RCV
Práctica clínica		<p>Medida de hsPCR como factor de riesgo independiente en pacientes de RCV intermedio para dirigir medidas diagnósticas y terapéuticas.</p> <p>Pacientes con hsPCR&gt;10mg/l persistente deben ser evaluados de patología no cardiológica.</p> <p>En pacientes con enfermedad coronaria previa la medida de hsPCR puede ser un marcador pronóstico independiente de eventos recurrentes.</p>		<p>No deben ser medidos otros marcadores inflamatorios añadidos a la hsPCR para determinar el riesgo coronario.</p> <p>La aplicación de medidas de prevención secundaria no debe depender de la determinación de hs-PCR.</p> <p>No deben seriarse los niveles de hs-PCR para monitorizar el tratamiento.*</p>

\* Modificado de Pearson TA, et al. Circulation 2003

### **1.2.5.2. Interferón gamma (IFN- $\gamma$ )**

El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) es un factor activador de macrófagos producido por los linfocitos, fundamentalmente en los linfocitos T helper tipo 1 (Th1) pero también en los CD8, los natural killers (NK) y los linfocitos B. Además puede ser producido por macrófagos activados y células musculares lisas de los vasos[79].

El papel del IFN- $\gamma$  en la progresión de la aterosclerosis ha sido discutido debido a la presencia de evidencias de acciones tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. Aunque es conocido por ser una citoquina proinflamatoria puede mostrar propiedades antiinflamatorias, por lo que parece probable que pueda actuar en ambos sentidos[80].

El IFN- $\gamma$  parece influir en varios aspectos de la aterogénesis como es la formación de células espumosas, la respuesta inmune adaptativa específica de los Th1 y en el desarrollo de la placa.

#### ***IFN- $\gamma$ y formación de células espumosas:***

Inicialmente se pensó que el IFN- $\gamma$  parecía inhibir la expresión de receptores basura SR-A y CD36 en los macrófagos derivados de los monocitos maduros, y por lo tanto reducía la captación de LDL modificadas[81, 82]. Esto significaba que ejercía un papel protector de la formación de las células espumosas. Otros estudios han aportado evidencias que sugieren que esta hipótesis inicial es inexacta. En primer lugar, la captación de LDL oxidada es aumentada por el IFN- $\gamma$  en los macrófagos THP-1, un sistema de cultivo celular ampliamente utilizado en el estudio de los macrófagos y su relación con la aterosclerosis[83]. En segundo lugar, el IFN- $\gamma$  parece aumentar la captación de LDL acetiladas en los macrófagos THP1[84] y

aumentar la expresión de receptores SR-A en macrófagos THP-1 tempranamente diferenciadas y en las células musculares lisas de los vasos, así como la expresión de los receptores de las LDL oxidadas.

Además parece que el IFN- $\gamma$  estimula la formación de células espumosas favoreciendo la captación de colesterol y reduciendo la excreción del mismo desde el interior al exterior de las células, desequilibrando la homeostasis del colesterol[85].

Estos hallazgos orientan más hacia un papel promotor más que preventivo de la formación de las células espumosas por parte del interferón, aunque parece que también se han identificado acciones protectoras de la aterogénesis como la supresión de la expresión de lipoproteína lipasa en los macrófagos [86](enzima que favorece la captación de LDL modificadas), y la inhibición la oxidación de LDL[87].

### ***INF- $\gamma$ y la regulación inmune:***

El INF- $\gamma$  regula la respuesta inmune mediante la liberación de quimioquinas y modelando la respuesta mediada por Th1.

El INF- $\gamma$  estimula la liberación de diversas quimioquinas que atraen a los monocitos y los linfocitos CD4+ a la lesión aterosclerótica, estos últimos a su vez producen INF- $\gamma$ [80].

Además, aumenta la expresión de moléculas de adhesión celular como la ICAM-1 y la VCAM-1, lo que favorece la infiltración monocitaria.

El INF- $\gamma$  aumenta la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II en la superficie de los macrófagos, al que se unen los antígenos de la placa de ateroma que al ser reconocidos por los CD4+ producen su activación y la expansión clonal de los Th1, la liberación de INF- $\gamma$ , TNF-

$\alpha$ , entre otros.

La producción de INF- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  sirve para acelerar la aterogénesis, a través de su acción en los macrófagos, las células endoteliales y las células musculares lisas de la lesión aterosclerótica. El INF- $\gamma$  estimula la liberación de mediadores pro-trombóticos y citoquinas pro-inflamatorias por parte de los macrófagos e inhibe la proliferación de las células endoteliales y las células musculares lisas; además favorece la respuesta celular que promueve más inflamación y la desestabilización de la placa.

Los mastocitos, participan también en el proceso aterosclerótico liberando citoquinas proinflamatorias como el INF- $\gamma$  y la IL-6, y favoreciendo la expresión de proteasas que degradan la matriz celular, lo que empeora la aterosclerosis.

#### ***INF- $\gamma$ y la formación de la placa de ateroma:***

La formación y crecimiento de la placa de ateroma incluye varios procesos como el acúmulo de detritus celulares y de lípidos y la formación de un núcleo necrótico que resulta de la apoptosis de las células espumosas. El IFN- $\gamma$  interviene en estos procesos, favoreciendo la expresión de los genes implicados en la apoptosis celular y del receptor del TNF- $\alpha$ [88].

En la progresión de la aterosclerosis la placa protruye en la luz del vaso lo que puede producir la ruptura del endotelio favoreciendo la liberación de factores titulares procoagulantes del núcleo de la placa. Se ha observado que en las curvaturas de los vasos en los que el endotelio es más fino hay una mayor expresión de IFN- $\gamma$ [89] y además éste tiene la capacidad de adelgazar la capa fibrosa alrededor de la placa de ateroma y puede inhibir la producción de colágeno I y III producido en las células musculares lisas[38]. Además la actividad del Factor tisular,

que estimula la trombosis, es aumentada por el IFN- $\gamma$ .

### ***Funciones anti-aterogénicas del IFN- $\gamma$ :***

Puede promover acciones anti-aterogénicas al inhibir la expresión de lipoproteinlipasa en los macrófagos y la oxidación de LDL y puede aumentar la expresión de la enzima que sintetiza óxido nítrico (NO), que es un potente antioxidante celular.

Aunque en el contexto de la enfermedad aterogénica el IFN- $\gamma$  actúa predominantemente como proaterogénico.

### ***1.2.5.3. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )***

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), es producido en diversos tipos celulares, como los linfocitos T, los macrófagos, los mastocitos, las células endoteliales o los fibroblastos. Forma parte de la respuesta sistémica de la inmunidad innata a diversos estímulos como infecciones, traumas, isquemia o reperfusión[90].

La biosíntesis de TNF- $\alpha$  es un proceso estrechamente regulado y el TNF- $\alpha$  no se detecta prácticamente en el plasma de los individuos sanos.

Aunque existe un aumento del TNF- $\alpha$  asociado a la edad y con otros factores como la obesidad, el tabaco y las infecciones, los niveles plasmáticos observados en la isquemia o las infecciones agudas son mucho mayores[91].

La disfunción vascular mediada por TNF- $\alpha$  incluye alteraciones del metabolismo y función endotelial, la agregación plaquetaria y la interacción entre las células endoteliales y las células sanguíneas, y la función y proliferación de las células musculares lisas[92].

El endotelio vascular es un objetivo del TNF- $\alpha$ . Este factor aumenta la expresión de muchos genes proinflamatorios, procoagulantes, proliferativos y proapoptóticos[93]. Un paso inicial común a estos procesos es una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico. El TNF- $\alpha$  modifica la expresión o la actividad de las óxido nítrico (NO) sintasas[94].

El TNF- $\alpha$  altera la vasodilatación dependiente del endotelio y cambia las características fisiológicas de la interacción de las células endoteliales y las células sanguíneas.

Además induce la expresión de moléculas de adhesión celular como la ICAM-1 y la VCAM-1 en la superficie endotelial.

El TNF- $\alpha$  es procoagulante porque activa el factor tisular [95]y además inhibe la fibrinólisis al reducir la actividad del activador tisular del plasminógeno (tPA)[96].

El TNF- $\alpha$  induce la degradación del glicocalix y aumenta la resistencia coronaria y la permeabilidad vascular, al producir una interrupción de la continuidad del endotelio[97].

Además induce la migración de las células musculares lisas de los vasos, su proliferación y apoptosis, por lo también contribuye a la progresión de la placa[98].

Las LDL oxidadas estimulan la liberación de TNF- $\alpha$  en los monocitos y macrófagos de forma dosis-dependiente y a su vez el TNF- $\alpha$  aumenta la captación de LDL a los monocitos y macrófagos formándose así un círculo vicioso.

En las últimas etapas de la aterosclerosis la remodelación vascular es acelerada por el TNF- $\alpha$ .

Además inhibe la lipoprotein lipasa, favoreciendo la hipertrigliceridemia, que puede promover también la aterogénesis[99].

Los niveles de TNF- $\alpha$  están elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca[100]. Activa las metaloproteinasas de la matriz produciendo una dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo.

En cuanto a la enfermedad coronaria el TNF- $\alpha$  y la PCR mantienen su valor pronóstico de forma independiente uno del otro. TNF- $\alpha$  predice eventos cardiovasculares a corto plazo mientras que la PCR aporta información pronóstica a largo plazo[101].

### **1.2.5.4. Interleucinas (IL-10, IL-13, IL1b, IL-2, IL-6, IL-5, e IL-4)**

#### ***Interleucina 10 (IL-10):***

La IL-10 es considerada la interleucina anti-inflamatoria por excelencia[102]. Es secretada por los macrófagos activados y fuerza a los CD4+ a diferenciarse en T helper tipo 2 (Th2), que es considerada una respuesta ateroprotectora[103].

La IL-10 parece ser protectora desde las etapas iniciales de la aterosclerosis a las etapas más avanzadas.

Inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias como IL1- $\alpha$ , IL 1- $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , o el INF- $\gamma$ [104]. También disminuye la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHCII) y su capacidad de presentar antígenos. El mecanismo por el que produce estas acciones parece ser la inhibición del factor nuclear NF- $\kappa\beta$ .

En la aterosclerosis el efecto protector de la IL-10 viene mediado fundamentalmente por la inhibición de la producción de IFN- $\gamma$ [105]. Otro posible mecanismo podría ser la disminución de la expresión de las proteasas degradadoras de la matriz extracelular. También inhibe la apoptosis[106, 107], contribuyendo a la

formación de placas con características morfológicas asociadas con la estabilidad.

La IL-10 parece ejercer también un efecto inhibitor en la expresión del factor tisular y por lo tanto tiene también una acción anticoagulante[107].

#### ***Interleucina 4(IL-4):***

Aunque la IL-4 ha sido tradicionalmente considerada como una citoquina anti-inflamatoria, estudios recientes in vitro e in vivo han aportado fuertes evidencias acerca de su papel proinflamatorio en el endotelio vascular y en el desarrollo de la aterosclerosis[108].

La IL-4 es secretada por los Th2, al igual que la IL-10, que como he señalado anteriormente es considerada la citoquina anti-inflamatoria por excelencia. Sin embargo, la IL-4 induce la sobre expresión de varios mediadores inflamatorios en las células endoteliales vasculares.

Aumenta sinérgicamente la IL- $\beta$ , el TNF- $\alpha$  o la liposacaridasa; e induce la expresión de VCAM-1 en la superficie endotelial.

Además, aumenta el recambio celular endotelial a través de una apoptosis acelerada.

#### ***Interleucina 5 (IL-5):***

La IL-5 parece tener el efecto opuesto que la IL-4, y desempeñar un papel protector durante la aterogénesis a través de la producción de anticuerpos protectores. La IL-5 une la respuesta inmune adaptativa y natural específica a los epítomos de las LDL oxidadas y protege frente a la aterosclerosis, en parte por la estimulación de la expansión de las IgM específicas para LDL oxidadas[109] .Estas IgM tienen la capacidad de impedir la captación de las LDL oxidadas por parte de los macrófagos y por lo tanto de limitar la formación de células espumosas.

Se ha visto en estudios in vivo con ratones que aquellos que habían recibido una médula ósea de donantes con déficit de IL-5 tenían más aterosclerosis que los que no tenían este déficit[109].

En población humana hay estudios que correlacionan los niveles de IL-5 con los niveles de anticuerpos frente a LDL oxidadas y a una disminución de aterosclerosis subclínica[110].

### ***Interleucina 13 (IL-13):***

La IL-13 es producida por los linfocitos T helper tipo 2 (Th2) al igual que la IL-4, IL-5 y la IL-10. Aunque se pensaba que la respuesta inmunológica mediada por los Th2 y sus mediadores inhibían el desarrollo de la aterosclerosis en contraposición a los Th1 y sus mediadores (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12 e IL-18) que aceleran el proceso, hemos visto que la IL-4 es sin embargo más proinflamatoria que antiinflamatoria. El papel de la IL-13 en la aterosclerosis está poco estudiado, pero parece estar mediado por su acción inhibitoria sobre la enzima que regula la producción de IL-1 $\beta$ , que es una citoquina proinflamatoria.

### ***Interleucina 1b (IL-1 $\beta$ ):***

La IL-1 $\beta$  junto con el TNF- $\alpha$  favorece la expresión de la lipasa endotelial, que es una enzima que cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) favoreciendo su aclaramiento de la circulación. A su vez la lipasa endotelial favorece la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . La expresión de la lipasa endotelial está relacionada con los macrófagos localizados en la placa de ateroma y sus niveles plasmáticos parecen ser más elevados en individuos con aterosclerosis que en aquellos aparentemente sanos[111].

### ***Interleucina 2 (IL-2):***

La IL-2 es una citoquina proinflamatoria producida en los linfocitos Th1.

Por lo tanto, el aumento de los niveles de IL-2 podría reflejar una mayor actividad de las células Th1, en respuesta a varios antígenos que parecen desempeñar un papel en la activación inmunológica de las lesiones ateroscleróticas iniciales como las LDL oxidadas y las Hsp 60[112].

Los efectos de la IL-2 incluyen una estimulación mayor del crecimiento de las células T y su diferenciación en células efectoras. Los niveles séricos de IL-2 podrían reflejar la difusión de IL-2 desde la pared vascular donde estas células T están localizadas en la placa de ateroma, o su producción en células T CD4+ localizadas en otras partes del cuerpo.

Parece entonces que la IL-2 es más importante en las etapas iniciales del desarrollo de la aterosclerosis que el TNF- $\alpha$ .

Algunos estudios[113] han encontrado una asociación entre los niveles de IL-2 con el grosor de la íntima carotídea.

### ***Interleucina 6 (IL-6):***

La IL-6 es una citoquina con un amplio rango de efectos inmunes humorales y celulares relacionados con la inflamación, la defensa contra huésped y el daño tisular. Se produce en respuesta a diversos factores como la infección, la acción de la IL-1, el IFN- $\gamma$  y el TNF- $\alpha$ . La IL-6 es un mediador central en la fase aguda de la respuesta inmune y en la producción hepática de la PCR.

Estudios experimentales han indicado que las células endoteliales vasculares y las células musculares lisas tanto de las arterias con aneurisma como las normales producen IL-6, que se han observado transcriptores de los genes de IL-6 en las

lesiones ateroscleróticas y que la IL-6 puede tener efectos procoagulantes.

Además en los estudios prospectivos tanto de población aparentemente saludable como en individuos de alto riesgo indican que niveles elevados de PCR, y por lo tanto de IL-6, están asociados con el primer evento coronario y cerebrovascular[114]. Dado que la transcripción de los genes de la PCR en el hígado es estimulada por la IL-6, los niveles de PCR generalmente se correlacionan con los niveles circulantes de IL-6[115], pero como se pudo observar en el estudio ABC (Health ABC Study)[116] la asociación de ambos marcadores junto con el TNF- $\alpha$  era independiente respecto al riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca y como también observaron Ridker et al.[114], la IL-6 parece ser un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular independiente de la PCR.

Finalmente, los niveles de IL-6 parecen estar aumentados en los síndromes coronarios agudos[114, 117].

#### **1.2.5.5. Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, y VCAM-1)**

Las moléculas de adhesión son cruciales en el reclutamiento celular hacia el interior de la pared vascular. Sus formas solubles pueden identificarse en el plasma por lo que diversos estudios han asociado sus concentraciones con el riesgo de eventos cardiovasculares[118].

La molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) alcanza mayores concentraciones en sujetos sanos que sufrirán posteriormente un infarto de miocardio, aunque no parece ocurrir lo mismo con las moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1)[65, 119].

El estudio ARIC (Atherosclerosis in Risk Communities)[120] mostró que las

concentraciones de ICAM-1 predecían los eventos coronarios y el desarrollo de aterosclerosis carotídea. Otro estudio[121] mostró que en las poblaciones con enfermedad coronaria las concentraciones de ICAM-1 y VCAM-1 eran mayores en los pacientes que experimentaron eventos cardiovasculares. Y Mutvihill et al determinaron que la VCAM-1 junto con la PCR era un predictor de futuros eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo, pero no la ICAM-1[122]. Sin embargo, el estudio PRIME evidenció que la ICAM-1 junto con la PCR, la IL6 e IL18 eran predictores tanto de síndrome coronario agudo como de angina estable[123].

#### **1.2.5.6. Anticuerpos frente a Proteína de choque Hsp60 (Ab anti-Hsp 60 totales)**

Las proteínas de choque térmico (*heat shock proteins* - HSP) son una familia de proteínas que están presentes en la mayor parte de las células. Actúan como chaperones intracelulares ayudando en la correcta conformación de las proteínas así como la traslocación de oligómeros o la eliminación de proteínas dañadas de forma irreversible.

Por otra parte pueden ser segregadas y detectadas en plasma. Se ha encontrado que en diferentes enfermedades cardiovasculares, puede ser modulada su expresión tanto en plasma como en la lesión[118].

En concreto la HSP60 parece ser un marcador de aterosclerosis[112, 124]. A parte de encontrarse niveles circulantes elevados en aterosclerosis, se ha propuesto que puede estar involucrada en la inmunogenicidad de ciertas bacterias y en el estrés.

Se ha demostrado que las Hsp 60 estimulan la liberación de TNF- $\alpha$  por parte

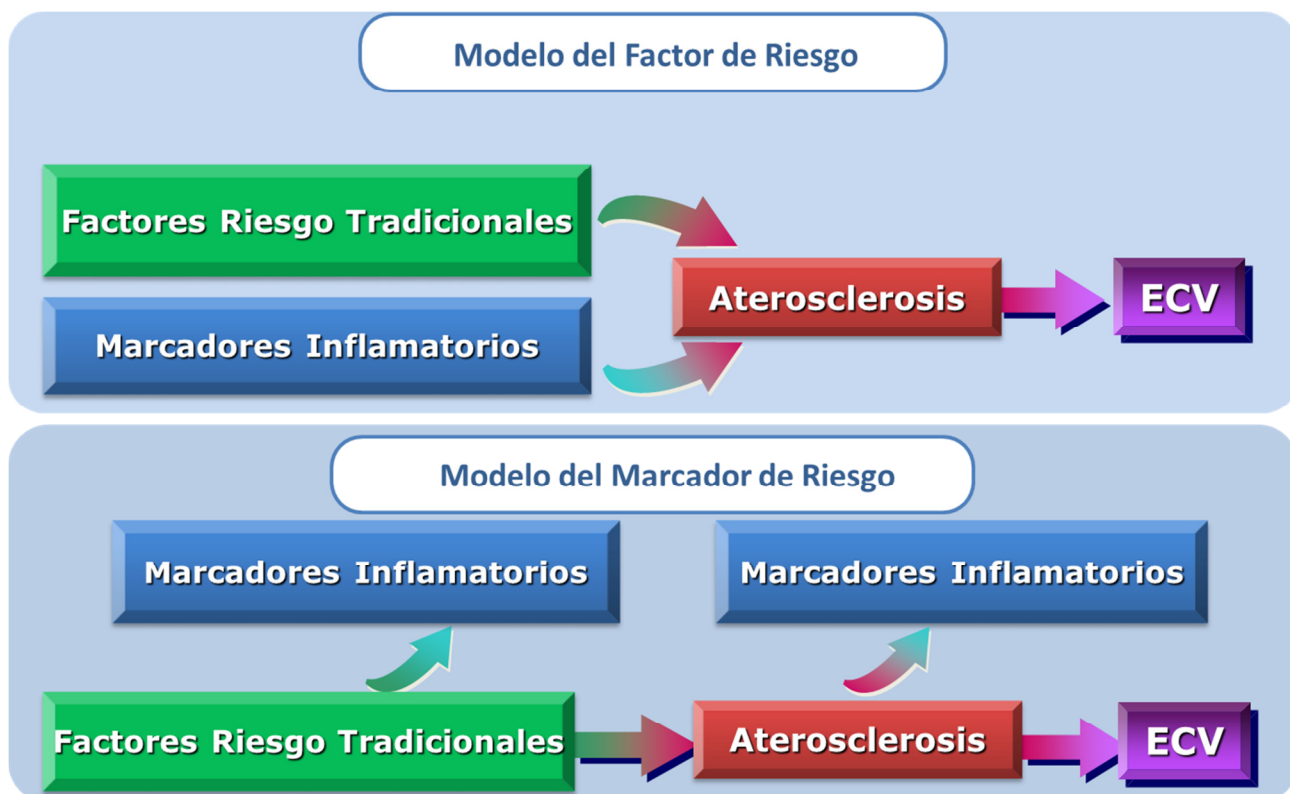
de los macrófagos y la expresión de las moléculas de adhesión celular ICAM-1 y VCAM-1 por las células endoteliales; esto puede dirigir la respuesta inflamatoria en la pared arterial y finalmente al desarrollo de la aterosclerosis[125, 126].

Las concentraciones de HSP60, así como las de HSP70 están elevadas en pacientes con síndrome coronario agudo, posiblemente en relación con la necrosis del miocardio; sin embargo la HSP70 está disminuida en pacientes con aterosclerosis[125-128].

### 1.2.6. Modelos de función de los marcadores inflamatorios en la enfermedad cardiovascular

Los marcadores inflamatorios han sido implicados en la patogenia de la enfermedad cardiovascular tanto como factor de riesgo, que actúa en el desarrollo de la aterosclerosis, así como un marcador de riesgo, resultado del proceso aterosclerótico. Es también posible que un marcador esté presente a lo largo del proceso causal y además ser un producto de las alteraciones producidas por la aterosclerosis[78]. Ilustración 9

Ilustración 9: Modelos de la función de los marcadores inflamatorios en la Enfermedad Cardiovascular



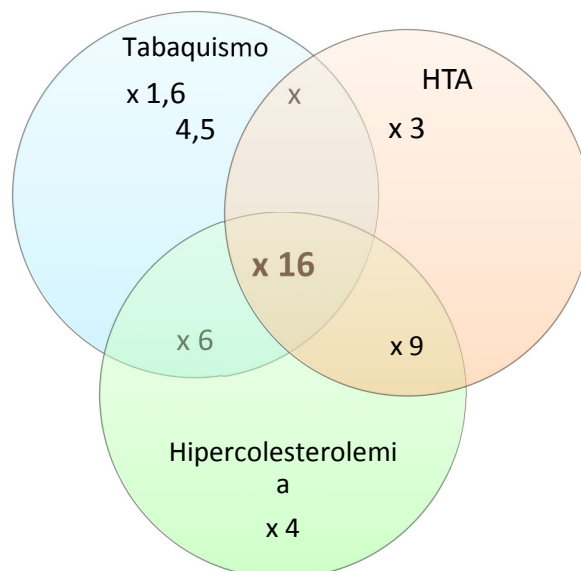
\*Traducido de Pearson TA, et al

### 1.3. Riesgo cardiovascular

La enfermedad aterosclerótica, responsable como hemos visto de la mayoría de los eventos cardiovasculares, es una enfermedad de etiología multifactorial y de curso evolutivo silente. Este hecho hace que sea especialmente necesaria la estimación del riesgo de sufrir estos eventos para poder prevenirlos tanto de forma primaria como secundaria.

El abordaje más adecuado de la prevención de la enfermedad cardiovascular es el que valora de forma conjunta los factores del riesgo cardiovascular por medio del cálculo del riesgo cardiovascular. Esto se debe a la etiología multifactorial de la enfermedad cardiovascular y que los factores de riesgo interactúan de forma sinérgica y no de forma exclusivamente aditiva. (Ilustración 10)

Ilustración 10: Incremento de padecer cardiopatía isquémica según la presencia de los factores de riesgo principales [129]



La estimación del riesgo cardiovascular es la mejor herramienta para priorizar, adecuar y objetivar el tratamiento en la prevención primaria.[130, 131]

Los factores de riesgo cardiovascular, llamados clásicos, incluidos en el cálculo del riesgo cardiovascular de la mayoría de los estudios de cohortes poblacionales, no discriminan suficientemente a todos los pacientes. Un porcentaje discutido de pacientes con enfermedad coronaria no tiene ninguno de estos factores de riesgo convencionales. Algunos autores estiman este porcentaje en un 50% [20, 32] y otros lo limitan a un 10-20%[31, 132, 133].

Esto implica que hay otros factores llamados no convencionales o emergentes, que intervienen de forma importante en el desarrollo de la enfermedad. La contribución de estos factores al riesgo cardiovascular y su inclusión en las escalas de medida del riesgo han suscitado múltiples estudios y discusiones que abordaré más adelante.

Como indicaba en el capítulo de epidemiología de las enfermedades cardiovasculares, los países del área mediterránea presentan una menor incidencia de eventos cardiovasculares a pesar de que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos es igual o superior a la de otros países con tasas de incidencia mayor de eventos cardiovasculares. Este fenómeno que ha sido llamado “paradoja mediterránea” indica que el análisis de los factores de riesgo cardiovascular clásicos explicaría solo una parte del riesgo cardiovascular, que no tiene en cuenta la posible contribución de los factores protectores.

El análisis del estudio VERIFICA (Validez de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidentes Coronarios Adaptada) [134], mostró que los menores valores de colesterol HDL eran la única diferencia en el perfil lipídico entre los

individuos que tuvieron evento cardiovascular respecto a los que no lo tuvieron tras 5 años de seguimiento.

Además, la mayoría de los eventos cardiovasculares suceden en individuos clasificados en el grupo de riesgo moderado[135]. Los factores de riesgo tradicionales han demostrado predecir eventos cardiovasculares a largo plazo en poblaciones extensas pero no parecen predecir los eventos a corto plazo de forma individual.

Por eso, además de la estimación del riesgo global, parece adecuada la estimación individual del riesgo cardiovascular, con el objetivo de identificar al llamado “paciente vulnerable”[136, 137], basada en marcadores de la placa vulnerable (inestable o de alto riesgo), sangre vulnerable (tendencia a la trombosis) y miocardio vulnerable (eléctricamente inestable y arritmogénico).

### **1.3.1. Concepto de riesgo cardiovascular:**

El riesgo cardiovascular expresa la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular en un determinado periodo de tiempo.

Dentro del concepto de riesgo cardiovascular se incluye la probabilidad de padecer las enfermedades ateroscleróticas más importantes: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica. Aunque algunas escalas utilizan exclusivamente el riesgo coronario, como aproximación al riesgo cardiovascular total[138].

El riesgo cardiovascular en un individuo o grupo de individuos se puede expresar en términos absolutos o relativos.

El riesgo absoluto se define como la probabilidad de desarrollar un episodio cardiovascular en un tiempo determinado, y el riesgo relativo como el cociente entre

el riesgo absoluto y el de los individuos de bajo riesgo.

El riesgo absoluto es el que habitualmente se estima en la práctica clínica para guiar las decisiones terapéuticas preventivas. Se establecen unos puntos de corte arbitrarios para definir los niveles de riesgo. Estos puntos se establecen en función de la eficacia, seguridad y coste de las medidas terapéuticas empleadas para disminuir el riesgo.

Habitualmente se define como *Alto riesgo* a los que presentan un riesgo absoluto de episodios coronarios mayor a un 20% a los 10 años, como riesgo intermedio o moderado, entre un 20 y un 10% y como riesgo bajo si es menor del 10%.

### **1.3.2. Factores de riesgo cardiovascular:**

#### **1.3.2.1. Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular:**

Múltiples estudios epidemiológicos han establecido que el consumo de tabaco, la diabetes, la hiperlipemia y la hipertensión arterial son factores de riesgo independientes para las enfermedades coronarias y que el tratamiento de estos factores de riesgo reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. Debido a esta fuerte asociación en la patogenia de las enfermedades coronarias, han sido denominados como factores de riesgo principales o convencionales, que son los que incluyen la mayor parte de las escalas de cálculo de riesgo cardiovascular que conocemos.

Estos factores no explican toda la patogenia de la enfermedad coronaria, por lo tanto, debe haber otros factores implicados, entre los que se encuentra la carga genética y los llamados factores de riesgo no convencionales, que podrían ser incorporados a este cálculo del riesgo cardiovascular.

La 27 Conferencia de Bethesda de 1995 clasificó los factores de riesgo en cuatro categorías. **Tabla 10.** Según esta tabla, las categorías sobre las que la intervención debería ser prioritaria son la I y II; en las que están incluidos los que hemos llamados factores de riesgo convencionales: el tabaco, la hipertensión arterial, niveles elevados de colesterol LDL, niveles bajos de colesterol HDL, diabetes mellitus; y otros como la dieta rica en grasa, la hipertrofia de ventrículo izquierdo, el aumento de factores trombogénicos, el sedentarismo, el aumento de triglicéridos y LDL pequeñas, la obesidad y la postmenopausia.

Más recientemente Grundy et al[139] distingue entre factores de riesgo independientes, mayores o causales; factores condicionales, y factores predisponentes.

*Factores Causales o principales:* Son factores de riesgo cardiovascular altamente prevalentes en la población y con una relación causal fuerte e independiente establecida. Son considerados como causales el sexo masculino, la edad avanzada, el consumo de tabaco (de cualquier cantidad), la hipertensión arterial, la elevación sérica de colesterol total y LDL, bajos niveles de HDL y la diabetes mellitus.

*Factores condicionales:* Son factores de riesgo que o bien tienen baja prevalencia en la población o no está bien documentada su relación causal. Son considerados como condicionales la elevación de triglicéridos, las LDL pequeñas y densas, la homocisteína elevada, la lipoproteína a (Lp a) elevada, factores trombogénicos (fibrinógeno, PAI-1) y marcadores inflamatorios.

*Factores predisponentes:* Son aquellos que empeoran los factores independientes o condicionales. Son considerados predisponentes la raza, los antecedentes familiares de ECV prematura, la obesidad, el sedentarismo, la

menopausia y los factores psicosociales. La Asociación Americana del Corazón (AHA) no considera como predisponentes sino como independientes a la obesidad y el sedentarismo. Los efectos adversos de la obesidad son mayores si se trata de obesidad abdominal, que es un indicador de insulinoresistencia.

Tabla 10: Factores de riesgo cardiovascular: evidencia que apoya su asociación con la enfermedad, la utilidad de medirlo en la clínica y la respuesta a la intervención[140]

	Asociación con ECV epidemiológica	Asociación con ECV Ensayos Clínicos	Medición clínica útil	Respuesta a tratamiento no farmacológico	Respuesta a tratamiento farmacológico
<b>Categoría I: Factores de riesgo para los que se ha demostrado que la intervención reduce el riesgo de ECV</b>					
Tabaco	+++	++	+++	+++	++
c-LDL	+++	+++	+++	++	+++
Dieta rica en grasas/colesterol	+++	++	++	++	-
Hipertensión	+++	+++	+++	+	+++
HVI	+++	+	++	-	++
Factores trombogénicos	+++	+++	+	+	+++
<b>Categoría II: Factores de riesgo para los que es probable que la intervención reduce el riesgo de ECV</b>					
Diabetes mellitus	+++	+	+++	++	+++
Inactividad física	+++	++	++	++	-
c-HDL	+++	+	+++	++	+
Triglicéridos, VLDL	++	++	+++	++	+++
Obesidad	+++	-	+++	++	+
Postmenopausia (mujeres)	+++	-	+++	-	+++
<b>Categoría III: Factores de riesgo asociados a riesgo elevado de ECV y si se modifican puede reducirse el riesgo</b>					
Factores psicosociales	++	+	+++	+	-
Lp (a)	+	-	+	-	+
Homocisteína	++	-	+	++	++
Estrés oxidativo	+	-	-	+	++
No consumo de alcohol	+++	-	++	++	-
<b>Categoría IV: Factores de riesgo asociados a riesgo elevado de ECV pero que no pueden ser modificados</b>					
Edad	+++	-	+++	-	-
Sexo masculino	+++	-	+++	-	-
Nivel socioeconómico bajo	+++	-	+++	-	-
Familiar con ECV prematura	+++	-	+++	-	-
(+) débil, evidencia algo consistente; (++) moderadamente fuerte, evidencia bastante consistente; (+++) muy fuerte, evidencia consistente; (-) evidencia pobre o inexistente					
ECV: Enfermedad cardiovascular HVI: Hipertrofia ventricular izquierda Lp (a): Lipoproteína a					
Tomada de " Medicina cardiovascular" Millán Nuñez-Cortes.[141]					

La NCEP (National Cholesterol Education Program)[142] clasifica los factores de riesgo como mayores, modificables y no modificables, y factores de riesgo emergentes **Tabla 11**.

**Tabla 11: Clasificación de los factores de riesgo cardiovascular según la NCEP**

	<b>Modificables</b>	<b>NO Modificables</b>
<b>Factores de riesgo mayores e independientes</b>	LDL	Edad (varones > 45, mujeres >55)
	HDL disminuido	
	Hipertensión arterial	
	Consumo tabaco	
	Diabetes	
<b>Factores de riesgo mayores no independientes</b>	Obesidad	Sexo masculino
	Sedentarismo	Historia familiar de enfermedad coronaria precoz.
	Dieta aterogénica	
<b>Glucemia basal alterada</b>		
	VLDL	
	Lipoproteína (a)	
	LDL pequeñas	
	Subespecies de HDL	
	Apolipoproteínas B, A-I	
	Cociente Colesterol Total / HDL	
	Homocisteína	
	Factores trombogénicos (Fibrinógeno, Factor VII a, PAI-1 <sup>1</sup> , tPA <sup>2</sup> , Von Willebrand, Factor V Leiden, Proteína C y antitrombina III)	
	Marcadores inflamatorios (hsPCR)	

<sup>1</sup> Inhibidor Activador Plasminógeno

<sup>2</sup> Activador tisular del Plasminógeno

### 1.3.2.2. *Síndrome metabólico:*

Los factores que son generalmente aceptados como parte del síndrome metabólico son: la obesidad abdominal, la dislipemia aterogénica, la presión arterial aumentada, la insulinoresistencia con o sin intolerancia a la glucosa, el estado protrombótico y proinflamatorio. El síndrome metabólico está estrechamente asociado a la insulinoresistencia, un desorden metabólico generalizado en el que está alterada la respuesta de los tejidos a la acción de la insulina. Algunos individuos están genéticamente predispuestos a la insulinoresistencia, en estas personas el exceso de grasa corporal o la inactividad física provocan la resistencia insulínica y el síndrome metabólico. La mayor parte de las personas con insulinoresistencia tienen obesidad abdominal.

Los criterios diagnósticos son más discutidos. La definición de síndrome metabólico varía en función de la sociedad que la defina [Tabla 12](#) ; inicialmente la OMS(1998) [143] requería para su definición la evidencia de la existencia de resistencia insulínica añadida a 2 criterios entre los que se encontraban la obesidad, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia, el colesterol HDL bajo y la microalbuminuria, sin excluir a los pacientes ya diagnosticados de Diabetes Mellitus-II.

El Grupo Europeo para el estudio de la Insulinoresistencia[144] modificó los criterios de la OMS excluyendo a los sujetos con diabetes y requiriendo la presencia de hiperinsulinemia.

Los criterios de la ATP III (Adult Treatment Panel) publicados por la NCEP (National Cholesterol Education Program) en 2001[142] , propone para el diagnóstico la presencia de 3 o más de los criterios recogidos en la [Tabla 12](#);**Error!**

## **No se encuentra el origen de la referencia.**

La ATP III identifica a los sujetos con síndrome metabólico, como candidatos a un tratamiento más intensivo.

El criterio de glucemia basal  $>110$  mg/dl incluye a los diabéticos tipo II. Este criterio fue modificado posteriormente en 2004, estableciéndose en  $>100$ mg/dl[145].

A finales del año 2009[146] se publicó un nuevo consenso internacional y posteriormente la OMS en 2010 [147] ha propuesto el concepto de síndrome metabólico premórbido, excluyendo de la población con síndrome metabólico a los individuos que ya padezcan diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares, puesto que el síndrome metabólico premórbido debe considerarse como un factor de riesgo para ambas enfermedades.

El criterio de obesidad abdominal, en ausencia de la medida de circunferencia abdominal, ha sido modificado en diversos estudios[148-151] y sustituido por un índice de masa corporal superior a 28,8, equivalente a una circunferencia abdominal de 102 cm.

Tabla 12: Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico

	OMS (1998)	EGIR	ATPIII(2001)	AACE (2003)	IDF(2005)	JIS(2009)
<b>Resistencia insulínica</b>	IG, GBA, DM-II o disminución de la sensibilidad insulínica + 2 de los siguientes criterios	Insulina plasmática > P75 + 2 se los siguientes criterios	No es necesario pero 3 de los 5 criterios	IG, GBA + cualquiera de los siguientes criterios	Ninguno	Se requieren 3 de los 5 criterios siguientes
<b>Peso corporal</b>	Índice cintura/cadera: Varones>0.90, mujeres >0.85 o IMC> 30	CA varones >94, mujeres >80	CA varones >102, mujeres >88	IMC>25mg/dl	CA aumentado ajustado a la población + 2 de los siguientes criterios	CA aumentado ajustado a la población >94/80 Europa >102/88 N.Am
<b>Triglicéridos</b>	>150mg/dl	>150mg/dl	>150mg/dl	>150mg/dl	>150mg/dl	>150mg/dl
<b>Colesterol HDL</b>	varones<35mg/dl, mujeres < 39 mg/dl	Ambos sexos < 39 mg/dl	varones<40mg/dl, mujeres < 50 mg/dl	varones<40mg/dl, mujeres < 50 mg/dl	varones<40mg/dl, mujeres < 50 mg/dl	varones<40mg/dl, mujeres < 50 mg/dl
<b>Presión arterial</b>	PAS>140 y/o PAD>90	PAS>140 y/o PAD>90	PAS>130 y/o PAD>85	PAS>130 y/o PAD>85	PAS>130 y/o PAD>85	PAS>130 y/o PAD>85
<b>Glucosa</b>	IG, GBA o DM-II	IG, GBA (NO DM-II)	GB>110 mg/dl; >100mg/dl (desde 2004) (incluido DM)	IG, GBA (NO DM-II)	GB>100mg/dl (incluido DM)	GB>100mg/dl (incluido DM)
<b>Otros</b>	Microalbuminuria		Otras formas de insulinoresistencia			

### **1.3.3. Cálculo del riesgo cardiovascular:**

Existen distintos métodos para calcular el riesgo cardiovascular que difieren en las variables empleadas, el rango de edad, la población de referencia o el nivel de riesgo mínimo requerido para planificar una intervención.

Las tablas de riesgo son métodos simplificados de estimación basados en ecuaciones matemáticas que calculan el riesgo cardiovascular a partir del seguimiento de cohortes poblacionales durante un periodo de tiempo, generalmente 10 años. A partir de la prevalencia de los factores de riesgo en una muestra representativa de esa población, se diseña un algoritmo matemático que permite extraer el riesgo individual en forma de porcentaje de pacientes con una combinación de factores de riesgo que desarrollan un evento cardiovascular en 10 años. Esta estimación permite tomar las decisiones de indicación e intensidad del tratamiento de los factores de riesgo en un individuo concreto.

Por lo tanto, a partir del cálculo global del riesgo de una población determinada se extrae la fórmula para el cálculo del riesgo cardiovascular de cualquier individuo. Esto exige que las características de la población de la que se extrae la escala de riesgo sean equiparables en prevalencia de los diferentes factores de riesgo a la población en la que se va a aplicar el algoritmo.

A continuación desarrollaré las escalas de riesgo fundamentales utilizadas en la práctica clínica y sus calibraciones a la población española.

### 1.3.4. Escalas de riesgo cardiovascular:

#### 1.3.4.1. *Prevención Primaria*

##### ***Escala de Framingham:***

El estudio de la cohorte poblacional de la localidad norteamericana de Framingham se inició en 1948, con 5.209 hombres y mujeres entre 30 y 62 años de edad sin síntomas de enfermedad cardiovascular o eventos cardiovasculares previos. Desde entonces el estudio ha añadido a la 2ª generación, hijos de los primeros, en 1971; al grupo multicultural Omni en 1994, a la 3ª generación (nietos de la cohorte original) en 2002, a un grupo de esposos de la 2ª generación y al 2º grupo de Omni en 2003[152].

En 1976 se presentó la primera ecuación de cálculo de riesgo cardiovascular que incluía para el cálculo factores de riesgo principales: la edad, el sexo, el colesterol, la tensión arterial, la diabetes, el tabaquismo y la presencia de HVI electrocardiográfica[153].

Posteriormente se han publicado 5 nuevas escalas a partir de esta cohorte, en 1991(Anderson)[154], 1998 (Wilson)[155] , en 1999 (Grundy)[156], en 2000 [157](D'Agostino) y 2008 (D'Agostino)[158].

Las diferencias entre las diferentes escalas de Framingham se sintetizan en la

**Tabla 13.**

Tabla 13: Escalas de cálculo de riesgo cardiovascular a partir de la cohorte de Framingham

Escala	Variables										Riesgo	Categorías	Prevención
	Edad	Sexo	TAS	TAD	CT	HDL	LDL	DM	Tabaco	Otros			
Framingham (1976) [153]	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	Intolerancia glucosa	SI	HVI	Evento coronario en 10 años(angina, IAM, muerte súbita)	NO	Primaria
Framingham clásica: Anderson (1991) [154]	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI (GB>140)	SI	HVI	Evento coronario en 10 años	NO	Primaria
Framingham por categorías de factores: Wilson (1998)[155]	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI (GB>140)	SI		Evento coronario en 10 años/Eventos duros	SI (ATP II, JNC V)	Primaria
Framingham cat.: Grundy (1999)[156]	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI (GB>140)	SI		Evento coronario en 10 años/Eventos duros (excluyendo angina)	SI (ATP II, JNC VI)	Primaria
Framingham: D'Agostino (2000)[157]	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI (GB>140)	SI	Tratamiento TA, TGs, Menopausia, Alcohol	Evento coronario en 10 años/Eventos duros	NO	Primaria y Secundaria
D'Agostino (2008): Estudio Framingham[158]	SI	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI (GB>126)	SI	Tratamiento TA	Evento cardiovascular	NO	Primaria

\*Evento coronario: angina, IAM, muerte súbita \*\*Evento duro: IAM, muerte súbita \*\*\* Evento cardiovascular: Evento coronario+ ictus+ fallo cardiaco+ vascular periférico

**Escala de SCORE:**

El proyecto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [159] se inició para desarrollar un sistema de medida del riesgo cardiovascular aplicable en la práctica clínica europea.

El proyecto incluyó datos de 12 cohortes europeas, entre ellas 3 cohortes españolas de Cataluña, en total 205.178 personas (88.080 mujeres y 117.098 varones), representando a 2,7 millones de persona-año de seguimiento. Se registraron 7934 muertes por enfermedades cardiovasculares, de las cuales 5662 fueron por enfermedad coronaria. Se calculó el riesgo de eventos fatales a 10 años con ecuaciones diferentes para enfermedad coronaria y para enfermedades cardiovasculares no coronarias. También se calcularon ecuaciones separadas para poblaciones de Alto riesgo y de Bajo riesgo. Se desarrollaron dos modelos de estimación paralelos, uno basado en el colesterol total y otro en el cociente entre colesterol total y colesterol HDL.

Las tablas de cálculo de riesgo están diseñadas para prevención primaria, no aportan estimación del riesgo a personas con enfermedad coronaria establecida, que deben ser tratadas como de alto riesgo.

No proporcionan tablas específicas para diabéticos, debido a la falta de uniformidad en la recogida de los criterios diagnósticos en las diferentes cohortes, aunque los diabéticos no fueron excluidos del estudio.

Realiza estimaciones de mortalidad cardiovascular en individuos entre 45 y 64 años, considerando como pacientes de Alto riesgo los que presentan más de un 5% de riesgo absoluto de muerte a 10 años, siendo equivalente al 20% de riesgo coronario de la Ecuación de Framingham.

**Escala de REGICOR:**

Las ecuaciones de Framingham sobrestiman el riesgo de enfermedad coronaria en los países cuya incidencia es baja, como sucede en España. *Marrugat et al* [160] calibraron la ecuación de Framingham a la población española a partir de la prevalencia de los factores de riesgo y de enfermedad coronaria según el registro poblacional de infarto de miocardio de Girona REGICOR (Registre Gironí del Cor).

Las tablas son elaboradas para todos los acontecimientos coronarios, mortales o no (riesgo coronario global), a partir de la ecuación de Framingham publicada por Wilson en 1998[155]. Como el REGICOR recoge solo datos de incidencia de IAM, se excluyeron los casos de angina para poder adaptar la función[161]. Se eliminó el grupo más joven, de 25 a 34 años, debido a que el número de casos es esta edad es muy bajo en nuestro país.

Los valores de la tabla globalmente producen un porcentaje de combinaciones de factores de riesgo (casillas), con un riesgo global moderado a muy alto, 2<sup>7</sup> veces menor que las originales. Se ha visto que la función calibrada clasifica a más del 50% de los varones y 90% de las mujeres en una categoría de riesgo coronario inferior a las tablas sin adaptar[162].

La limitación del estudio es que la prevalencia de IAM en Girona es un 15% inferior al promedio de España según el estudio IBERICA (Investigación y Búsqueda Específica y Registro de Isquemia Coronaria Aguda)[163].

Los estudios de validez posterior de la función de REGICOR, han concluido que la escala predice con precisión los acontecimientos coronarios a a10 años[134] [132]. Este último estudio propone una simplificación de los estratos de riesgo, de 5 intervalos de riesgo (Bajo<5%, Ligeramente 5-9%, Moderado 10-19%, Alto 20-39%, y Muy

Alto >39%) a 4 intervalos (Bajo<5%,Moderado 5-9%, Alto 10-14% y Muy Alto >15%).

**Escala de DORICA:**

Otra calibración de la ecuación de Framingham a la población española es la del grupo DORICA (Dislipemia, Obesidad, y Riesgo Cardiovascular es España) [164]. Se sustituyeron en la ecuación de Framingham de Wilson los datos estimados de edad media y prevalencia de factores de riesgo del estudio DORICA y la tasa de incidencia de eventos coronarios a partir del estudio IBERICA[163, 165].

El estudio DORICA parte del análisis de un conjunto de bases de datos conformado con los datos obtenidos en las encuestas nutricionales realizadas en España entre 1990 y 2000 sobre muestra representativa de poblaciones de 9 comunidades autónomas (Andalucía, Baleares, Canarias, Cataluña, Galicia, Madrid, Región de Murcia, País Vasco y Comunidad Valenciana); en total casi 15.000 sujetos entre 25 y 64 años. Utiliza, por lo tanto, información de carácter transversal.

Como la ecuación de Framingham considera la incidencia de todos los eventos coronarios, y se desconoce la tasa de incidencia de la angina y de IAM silente en España, se asumieron la proporción de estos acontecimientos de la observada en el estudio Framingham.

El resultado son unas tablas que estiman riesgo coronario global por separado a varones y mujeres, y diabéticos y no diabéticos. Se puntúa el riesgo en función de las categorías de Colesterol total y PAS o PAD del JNC –V y se aplica un factor de corrección en función del valor de Colesterol HDL; de forma que las personas con c HDL < 35 mg/dl se multiplica el riesgo por 1,5, y los que tiene c HDL > 60mg /dl se multiplica por 0,5. Las categorías de riesgo están establecidas en: Bajo <5%, Ligeramente 5-9%, Moderado 10-19%, Alto 20-39% y Muy Alto > 40%.

#### **1.3.4.2. Prevención Secundaria**

##### ***Escala de Framingham D'Agostino:***

D'Agostino et al publicó en 2000[157] un nuevo modelo a partir del estudio Framingham para estimación del riesgo de enfermedad coronaria tanto de forma primaria como secundaria.

El modelo para estimación de riesgo de eventos coronarios subsecuentes es aplicable a personas con historia de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico previo.

Para los varones se calcula considerando la edad, el cociente entre Colesterol total y colesterol HDL y diabetes; mientras que en las mujeres se considera además la PAS y el consumo de cigarrillos.

La estimación de riesgo puede hacerse de 1 a 4 años.

### 1.3.5. Otras escalas de riesgo cardiovascular:

Disponemos de múltiples escalas de valoración del riesgo cardiovascular elaboradas a partir de estudios de cohorte poblacionales de diferentes países como la escala de Dundee[166], las Tablas de Sheffield[167] y el estudio ASSIGN[168] en Escocia; el estudio PROCAM [169] en Alemania; las escalas UKPDS RISK[170, 171] y QRisk [172, 173] de Reino Unido, y las escalas de Reynolds [75, 76] a partir de población Norteamericana.

Existen además algunas a partir de estudios multicéntricos de varios países como el estudio INDIANA[174] o la escala de GRACE[175].

Además se publican periódicamente las guías de recomendaciones de control de los factores de riesgo de las distintas Sociedades Europeas[37, 176-178], Americanas[179, 180] y de la OMS[181].

Las principales características de cada una de las escalas se sintetizan en la [Tabla14](#) ordenadas según el año de publicación.

Tabla 14: Otras escalas de Cálculo de RCV

Año	Escala	Cohorte estudiada	Prevención	Variables																Catego	Riesgo	
				Edad	Sexo	TAS	TAD	CT	HDL	LDL	DM	Tabaco	HVI	TGs	HbA1c	IMC	PCR	AF	Tto. HTA			Otros
2003	OMS: Guía de HTA [181]	Revisión de las guías antihipertensivas de 167 países.	Primaria	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X		Ecografía, retinopatía III-IV, Cr, microalb,ECerV, EVP	X	ECV mayor a 10 a
2004	UKPDS RISK 56 [171]	5102 pacientes de Reino Unido, diabéticos. Seg. 10.7 a	Primaria en DM	X	X	X		X	X		X	X				X			Raza, edad diagnostico DM,		ECV en DM-II	
2004	UKPDS RISK 66 [170]	De cohorte anterior 674 casos con IAM y 234 con ACV ,FR de riesgo en los 2 a. de diagnóstico de DM-II.	Primaria en DM	X	X	X		X	X		X	X				X			Raza, edad diagnostico DM,		Grado de elevación de FR en diabéticos con ECV	
2006	ASSIGN [165]	Escocia 6419 hombres y 6618 mujeres 30-74 a. Seguim. 10 a	Primaria	X	X	X		X	X			X					X		Estatus social		Evento CV y mortalidad a 10 años	
2006	GRACE Risk Model[175]	43810 de 14 países (Eur., NAmer, Australia y Nueva Zelanda) con SCA,Seg. 6 m	Secundaria	X	X	X													Hª Médica, Caract. SCA (pulso, PAS, Killip, Cr, enz. cardiacas, IC) ECG.		Mortalidad en los 6 meses siguientes a un SCA.	
2007	Reynolds Risk Score (Mujeres)[75]	Americana 24.558 mujeres sanas	Primaria	X	Mujeres	X		X	X		X	X				X		X			Evento CV en 10 años	
2007	Q RISK[172]	Reino Unido 1,28 mill 35-74 años. Seg.12 a.	Primaria	X	X	X		X	X			X				X		X	Estatus social		Evento CV en 10 años	
2007	Guía Europea HTA [176]		Primaria y Secundaria	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X			X		Perímetro cintura LOD, ECV o renal.	X	Evento CV y mortalidad 10 a	
2008	Reynolds Risk Score (Varones)[76]	Americana, 10.724 varones sanos no DM Seg. 10,8 a	Primaria	X	Varones	X		X	X		X	X				X		X			Evento CV en 10 años	
2008	Q RISK 2 [173]	Reino Unido 2,3 mill 35-74 años. Seg.15 a.	Primaria	X	X	X		X	X		X	X				X		X	Estatus social, Raza		Evento CV en 10 años	

### 1.3.6. Validación de las escalas de riesgo en población española:

El estudio VERIFICA [134] [182], fue diseñado para valorar la validez de las escalas de riesgo disponibles en la población española: la escala de Framingham, la adaptada de Framingham a la población española (REGICOR) y la de SCORE. Para eso se utilizaron dos cohortes, una retrospectiva, representativa de la población atendida en centros de Atención Primaria de España, y otra prospectiva, representativa de la población de Girona; todos ellos sin diagnóstico de cardiopatía isquémica, y se realizó un seguimiento de 5 años registrando todos los eventos coronarios sintomáticos.

Casi el 50% de los eventos cardiovasculares sucedieron en el intervalo de edad entre 65 y 74 años, por lo que no se pudo validar la función de SCORE que únicamente predice mortalidad entre 45 y 64 años.

Se concluyó que la escala adaptada de Framingham (REGICOR) predice mejor los eventos cardiovasculares en población española que la función original que sobrestima significativamente la incidencia de eventos.

La sensibilidad y la especificidad para predecir acontecimientos coronarios y cardiovasculares tienen una magnitud parecida en todas las funciones. La sensibilidad de todas las funciones y puntos de cortes estudiados es baja (<60%) para detectar casos de CI en el seguimiento a 5 años. REGICOR, con un punto de corte del 10 y el 15%, presenta el mayor valor predictivo positivo para ambos tipos de acontecimientos. [Tabla 15](#). Estos niveles de sensibilidad que para una prueba diagnóstica no serían aceptables, pueden ser asumidos como cribado para orientar las medidas de prevención primaria de la enfermedad

cardiovascular. Alcanzar un 100% de sensibilidad supondría tratar a toda la población, y aun así no se conseguirían evitar todos los eventos, ya que la eficacia de los métodos preventivos es limitada [183]. El equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad está marcado por el punto de corte. Si aumentamos la sensibilidad, perdemos especificidad y por lo tanto aumenta el porcentaje de falsos positivos, aumentamos el tratamiento a pacientes que no tendrían eventos cardiovasculares; y si aumentamos la especificidad disminuimos la sensibilidad, identificando mejor los pacientes que hay que tratar pero aumentando la proporción de pacientes que teniendo que ser tratados no lo son. En la decisión de dicho punto se debe ponderar principalmente la especificidad, ya que la decisión tiene más influencia sobre el número de pacientes tratados innecesariamente que en el número de tratados correctamente [182, 183].

**Tabla 15: Sensibilidad, Especificidad y Valor Predictivo Positivo de las diferentes tablas y puntos de corte de riesgo de Cardiopatía isquémica y Enfermedad Cardiovascular**

	Cardiopatía Isquémica (n= 180)			Enfermedad Cardiovascular (n= 247)			Población Alto riesgo
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	
	35-75 años						
<b>Framingham 20%</b>	57,3	78,5	6,9	53,4	78,9	10	22,4
<b>REGICOR 20%</b>	4,9	98,2	6,9	4	98,2	8,8	1,9
<b>REGICOR 15%</b>	16,4	95,4	8,9	15,2	95,5	13	4,9
<b>REGICOR 10%</b>	36,8	88,3	8	32,8	88,5	11,1	12,4
<b>SCORE 5%</b>	No aplicable						
	35-64 años						
<b>Framingham 20%</b>	59,2	84,2	6,7	53,4	84,5	9,6	16,6
<b>REGICOR 20%</b>	5,7	99,3	13,7	3,6	99,3	13,7	0,8
<b>REGICOR 15%</b>	17,4	97,9	14	13,5	98	17,1	2,4
<b>REGICOR 10%</b>	33,8	93	8,5	29,4	93,2	11,7	7,5
<b>SCORE 5%</b>	33,9	92,1	7,7	32,7	92,4	11,7	8,4
<b>SCORE extrapolado 5%</b>	51,5	84,2	5,9	48,6	84,5	8,8	16,5

### **1.3.7. Nuevas estrategias del cribado del riesgo cardiovascular:**

#### **1.3.7.1. *Paciente vulnerable:***

Los pacientes clasificados como riesgo medio por las escalas de riesgo cardiovascular son los que van a presentar la mayor proporción de eventos cardiovasculares [184, 185]. Identificar al llamado “paciente vulnerable”[186, 187], al que tiene un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares sobre el que intensificar las medidas preventivas, se convierte en una prioridad.

La mayoría de los eventos coronarios se producen por rotura de la placa de ateroma, por eso dentro de este concepto de paciente vulnerable está incluido el de placa vulnerable (inestable o de alto riesgo), además del de sangre vulnerable (con tendencia a la trombosis) y el de miocardio vulnerable (arritmogénico).

La identificación de la placa vulnerable sería el elemento más importante de identificar. La guía SHAPE (*Screening for Heart Attack and Prevention and Education*) recomienda el cribado de la aterosclerosis subclínica mediante la detección de calcio intracoronario o el índice íntima-media carotídeo[188].

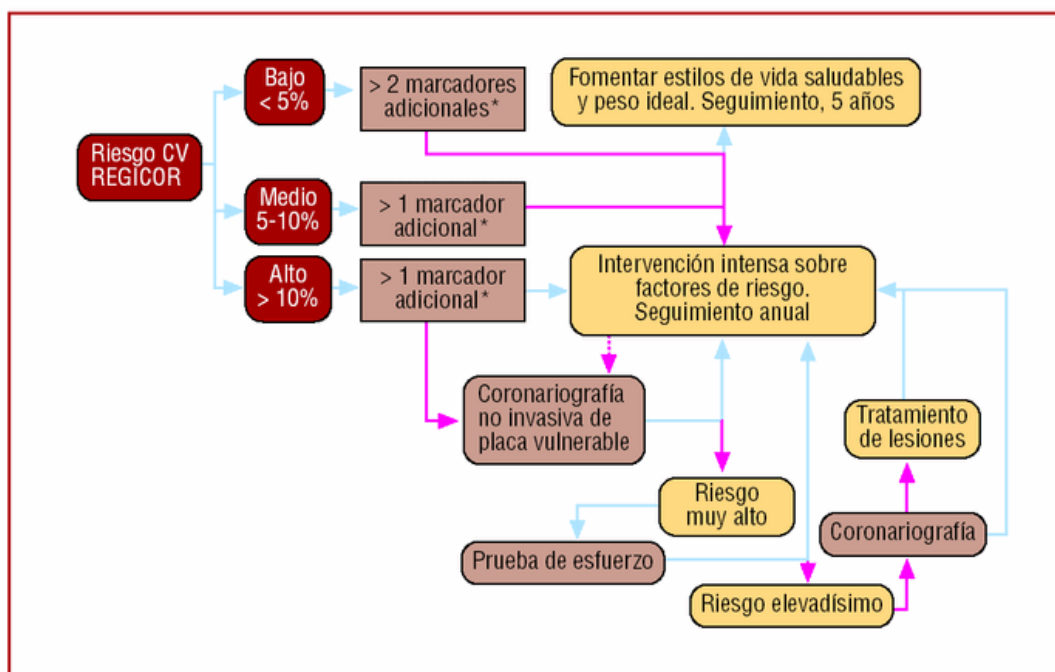
La detección del calcio intracoronario a través de TC (Tomografía computerizada) mostró una mejora en la predicción del riesgo en individuos que presentaban un riesgo coronario intermedio según la ecuación de Framingham (10-20%). Sin embargo su ejecución es cara, requiere cierta complejidad tecnológica y no es aceptable por la cantidad de radiación.

El cálculo del índice íntima-media carotídea medido por ecografía, aunque supone un coste asumible, su valor predictivo positivo no mejora el obtenido a partir de los factores de riesgo clásicos.

La identificación del miocardio vulnerable, eléctricamente inestable, se realizaría a través de pruebas de imagen y pruebas electrofisiológicas (ECG, PET scan, SPECT, Ecocardiografía,...)[137] y el de sangre vulnerable a través de marcadores inflamatorios y de aterosclerosis que desarrollaré en el siguiente apartado.

La estrategia consistiría en la detección del riesgo mediante la utilización combinada de las funciones de riesgo cardiovascular, marcadores de inestabilidad de la placa y técnicas de imagen, y pruebas diagnósticas de isquemia. Braunwald *et al* y Marrugat *et al* proponen un posible algoritmo de clasificación del riesgo de los pacientes en prevención primaria de la enfermedad coronaria. **Ilustración 11**

**Ilustración 11: Posible Algoritmo para la clasificación del riesgo de los pacientes en prevención primaria de la enfermedad coronaria[135].**



\* hsPCR > 1mg/dl, H<sup>a</sup> Familiar de ECV prematura, Índice tobillo/brazo < 0,9 o IMC > 30, PC aumentado, microalbuminuria o IR, microchips genéticos específicos.

### 1.3.7.2. *Nuevos marcadores de riesgo:*

#### ***Marcadores inflamatorios:***

En el capítulo 2 de la introducción he desarrollado ampliamente el significado biológico de los diferentes marcadores de actividad inflamatoria y su implicación en la etiopatogenia de la placa aterosclerótica. Si bien no es discutida su implicación etiopatogénica, sí se cuestiona la factibilidad de su incorporación como parámetros de medida de riesgo cardiovascular y la mejora de la estimación del riesgo en términos de precisión y fiabilidad que pueden suponer respecto a los factores de riesgo convencionales utilizados.

La Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) es el marcador que más se ha estudiado y del que existen más evidencias para ser incorporado a las ecuaciones de estimación del riesgo cardiovascular.

La hsPCR requiere habitualmente una única determinación, aunque algunos autores recomiendan dos determinaciones asumiendo la de valor inferior para el cálculo del riesgo. Es un marcador con niveles estables que no se afectan por la ingesta, ni sigue un ritmo circadiano y con una variabilidad individual semejante a la del colesterol. Como reactante de fase aguda se eleva en los procesos inflamatorios agudos y crónicos [Tabla 16](#), por eso se descartan niveles superiores a 10 mg/L para el cálculo del riesgo cardiovascular.

Los valores considerados normales, deseables o de bajo riesgo se encuentran por debajo de 1 mg/l; los comprendidos entre 1 y 3 mg/l son considerados de riesgo medio y por encima de 3 mg/dl, de riesgo alto[78].

El coste como test de screening es semejante a la de la determinación del colesterol[189].

**Tabla 16: Situaciones relacionadas con aumento o disminución de los valores de PCR[190]**

Incrementan valores de PCR	Disminuyen valores de PCR
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hipertensión arterial</b></li> <li>• <b>Sobrepeso/Obesidad</b></li> <li>• <b>Tabaquismo</b></li> <li>• <b>Síndrome metabólico/Diabetes</b></li> <li>• <b>Valores bajos c/HDL o valores altos TGs</b></li> <li>• <b>Estrógenos/progestágenos</b></li> <li>• <b>Infecciones crónicas(gingivitis, bronquitis)</b></li> <li>• <b>Inflamaciones crónicas(artritis reumatoide)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consumo moderado de alcohol</li> <li>• Aumento actividad física</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Fármacos: estatinas, fibratos, niacina.</li> </ul>

Aunque múltiples estudios epidemiológicos, como el metanálisis realizado por Ridker et al.(2003) [189], han demostrado que una única determinación de PCR es un fuerte predictor de eventos vasculares, su incorporación a la práctica clínica sigue cuestionada.[135, 191]. Algunos autores consideran que puede ser útil en la valoración de pacientes clasificados como riesgo intermedio según la escala de Framingham.

La Proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) se ha introducido como parámetro de estimación del riesgo cardiovascular en la Guía Europea de control de la Tensión arterial de 2003[177] y en las escalas de Reynolds[75, 76].

En la Guía europea de control de la Tensión Arterial se incluye entre los

factores de riesgo la proteína C reactiva > 1 mg/dl, debido a su asociación con el síndrome metabólico [73] y a su papel como predictor de episodios cardiovasculares que ,según Ridker et al., es mayor que el del colesterol LDL[189].

En las escalas de Reynolds tanto para mujeres como para varones se concluyó que la incorporación al modelo de cálculo de riesgo de la hsPCR y la historia familiar de infarto de miocardio prematuro mejoraba globalmente la predicción del riesgo cardiovascular.

En varios trabajos se comprueba que después del tratamiento con estatinas los pacientes con valores bajos de PCR tienen mejor pronóstico que aquellos que los tienen elevados, independientemente de las concentraciones de colesterol LDL. En el estudio PROVE-IT[192] se demuestra que después del síndrome coronario agudo la supervivencia libre de eventos estaba relacionada con conseguir valores de colesterol LDL < 70 mg/dl y de PCR<2mg/l. En el estudio REVERSAL[193] se objetiva que la magnitud en el cambio de valores de PCR y colesterol LDL son predictores de la regresión de la placa después de tratamiento con estatinas.

Otros marcadores inflamatorios como algunas interleucinas, moléculas de adhesión celular, endotoxinas bacterianas circulantes y anticuerpos frente a Proteína de choque Hsp60 (Ab anti- Hsp 60 totales) y Hsp 65, pueden predecir un riesgo aumentado de aterosclerosis, aunque ninguno de estos marcadores ha sido incorporado a las ecuaciones de estimación de riesgo cardiovascular.

***Carga genética:***

La capacidad de predicción de los factores genéticos se analizó en el análisis ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities)[172] y Framingham Offspring[170].

En el estudio ARIC se desarrolló una función que incorporaba factores genéticos a los factores de riesgo convencionales. Se analizó el genotipo de los miembros de una cohorte identificando múltiples polimorfismos de nucleótidos asociados a la enfermedad cardiovascular y se siguió durante 13 años. Se observó que los factores genéticos asociados a los factores de riesgo convencionales predecían mejor el riesgo que los factores clásicos de forma aislada.

En el estudio Framingham Offspring, se analizó la incidencia de eventos cardiovasculares en la 2ª generación de la cohorte Framingham y se comparó la prevalencia de los mismos entre en el grupo de sujetos con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y los que no. Se concluyó que los antecedentes familiares tienen capacidad predictiva independiente y que pueden mejorar la valoración del riesgo en los pacientes clasificados como riesgo medio por la ecuación de Framingham.

Los antecedentes familiares de ECV precoz han sido introducidos en múltiples escalas de estimación del riesgo cardiovascular (ASSIGN, PROCAM; Reynolds, Q-RISK) y en guías de control de factores de riesgo cardiovascular (NCEP-ATP III, Guía Europea de control HTA-2003 y 2007 y Guía OMS control TA- 2003).

**Índice Tobillo/brazo:**

Consiste en la medición de la presión arterial sistólica en la arteria tibial posterior y pedia de ambos miembros inferiores y en la arteria braquial de ambos miembros superiores, utilizando un ecógrafo doppler y un esfigmomanómetro de mercurio calibrado. El índice se obtiene de dividir la cifra mayor de PAS obtenida en las arterias de miembros inferiores entre la cifra de PAS mayor obtenida en miembros superiores. Un índice  $< 0,9$  indican una obstrucción arterial  $> 50\%$  en el territorio vascular de miembros inferiores y está relacionado con una alta prevalencia de aterosclerosis en otras arterias, de enfermedad coronaria y en menor medida de enfermedad cerebrovascular. Los valores  $<0,9$  de índice tobillo/brazo se correlacionan con una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular [177], y son considerados mejores predictores de riesgo cardiovascular que la hsPCR y al circunferencia abdominal [173, 181].

Aunque Grau y Marrugat[135] afirman que su VPP no mejora la predicción de los factores de riesgo convencionales, Fernández-Miranda et al[190] afirman que el VPP se mantiene de forma independiente de los factores de riesgo clásicos y su utilización mejora la predicción del riesgo. Este grupo proponen que, dada su baja sensibilidad y alta especificidad, habría que seleccionar el grupo de medición para mejorar su eficiencia, e indican que sería adecuado en mayores de 60 años en prevención primaria y sin diabetes, con riesgo cardiovascular intermedio, especialmente en pacientes con glucemia basal alterada y fumadores. En los pacientes con ITB alterado habría que intensificar el tratamiento de los factores de riesgo e indicar antiagregación.

Actualmente ninguna de las guías incluye este índice pero la NCEP-ATPIII

afirma que un ITB disminuido es diagnóstico de EAP y por lo tanto equivalente a riesgo coronario.

#### **1.4. Resumen de la Introducción:**


La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico difuso y multisistémico que implica al sistema vascular, metabólico e inmunitario, que inicialmente cursa de forma silente pero termina manifestándose clínicamente de forma local o sistémica.

Es responsable de la mayoría de los eventos cardiovasculares, que son actualmente la primera causa de mortalidad global a nivel mundial.

La estimación del riesgo cardiovascular para poder prevenir la aparición de dichos eventos es fundamental. Disponemos de escalas de estratificación del riesgo cardiovascular poblacional que permiten guiar las actuaciones terapéuticas preventivas.

Aunque en las últimas dos décadas asistimos a una disminución de la incidencia de la enfermedad cardiovascular gracias al éxito de las medidas preventivas sobre el control de los factores de riesgo cardiovascular y a las medidas terapéuticas que han aumentado la supervivencia posterior a los eventos cardiovasculares, es necesario buscar nuevas estrategias de valoración del riesgo cardiovascular que mejoren la estimación del riesgo individual. A este respecto, la determinación de actividad inflamatoria parece ser uno de los mecanismos que pueden ayudar a identificar al sujeto especialmente vulnerable de padecer un evento cardiovascular.

La relación entre el nivel de riesgo estimado por las distintas escalas de riesgo cardiovascular y los niveles de marcadores inflamatorios en sujetos sin evento cardiovascular previo y en pacientes diagnosticados de enfermedad isquémica crónica es el objetivo principal de este estudio.



## **Hipótesis y Objetivos**



## 2. Hipótesis y Objetivos:

---

### 2.1. *Hipótesis*

Los niveles de marcadores inflamatorios se relacionan con la estimación del riesgo cardiovascular calculado por escalas.

### 2.2. *Objetivos*

#### 2.2.1. **General:**

Analizar la relación entre los niveles plasmáticos de diversos marcadores inflamatorios y el riesgo cardiovascular estimado por distintas escalas en pacientes sin evento cardiovascular previo y en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica crónica.

#### 2.2.2. **Específicos:**

1. Determinar la relación entre los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR), Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), Interleucinas (IL-10, IL-13, IL1b, IL-2, IL-6, IL-5, e IL-4), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1, y VCAM-1) y anticuerpos frente a Proteína de choque Hsp60 (Ab anti- Hsp 60 totales), en un grupo de pacientes sin evento cardiovascular diagnosticado y en un grupo de enfermos con enfermedad isquémica coronaria crónica.
2. Determinar si existe asociación entre el grado de control de factores de riesgo cardiovascular (PAS, colesterol total, colesterol LDL y HDL) según los criterios de la ATP III, incluyendo a la categoría de síndrome

metabólico, con los niveles plasmáticos de los distintos marcadores inflamatorios.

3. Determinar el riesgo cardiovascular en pacientes sin evento cardiovascular diagnosticado con las escalas de Framingham- Wilson (1998), Framingham D'Agostino (2008), SCORE, REGICOR y DORICA y en los pacientes con enfermedad cardiaca isquémica crónica a través de la escala Framingham D'Agostino (2000) para eventos subsecuentes.
4. Determinar si existe relación entre los niveles de marcadores inflamatorios y el riesgo cardiovascular estimado por las diferentes escalas.

**Material y  
Método**



### 3. Material y Método

---

#### **3.1. *Diseño de la Investigación***

Estudio seroepidemiológico, analítico, para comparar los niveles séricos de marcadores inflamatorios y el riesgo cardiovascular estimado por distintas escalas de riesgo cardiovascular en una muestra de pacientes con y sin enfermedad cardiovascular previa.

#### **3.2. *Población del estudio***

Muestra de población general formada por un grupo de pacientes con enfermedad isquémica crónica del corazón y otro grupo de pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular ni signos de enfermedad aterosclerótica avanzada, reclutada de dos centros de Atención Primaria en dos localidades de la Comunidad de Madrid: Alcorcón y Getafe.

El reclutamiento fue realizado entre Mayo de 2000 y Junio de 2008, hasta que fue alcanzado el tamaño muestral deseado.

#### **3.3. *Criterios de inclusión***

##### **3.3.1. Criterios de inclusión de los casos**

Los criterios de inclusión de los casos fueron:

- Hombre mayor de 45 años o mujer mayor de 55 años sin límite superior de edad.
- Consentimiento informado escrito.
- Criterios diagnósticos de Enfermedad Isquémica Crónica del corazón.

### **3.3.2. Criterios de inclusión de los controles**

La selección de los controles se realizó según la estructura por grupos de edad y sexo de los casos reclutados.

Los criterios de inclusión del grupo control fueron:

- Hombre mayor de 45 años o mujer mayor de 55 años sin límite superior de edad.
- Consentimiento informado escrito.
- No antecedentes de enfermedad cardiovascular ni signos de enfermedad aterosclerótica avanzada (claudicación intermitente, amaurosis fugax).

### **3.4. Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron:

- No aceptar el consentimiento informado.
- Tratamiento inmunosupresor o con corticoides en los 3 meses previos al reclutamiento.
- Presencia de cirugía mayor en los últimos 3 meses.
- Presencia de enfermedad neoplásica o inmunosupresora.
- Presencia de enfermedad infecciosa bacteriana en el momento del reclutamiento o enfermedad crónica de naturaleza inflamatoria en curso, en brote o controlada en dicho momento.

### **3.5. Muestreo**

El presente estudio constituye un subanálisis de la muestra reclutada para los proyectos FIS PI 031677 “**Marcadores de Inflamación y de Activación Endotelial, e Infección por *Chlamydomphila Pneumoniae* en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo, y Enfermedad Isquémica Crónica del Corazón**”, a cargo de D. Jesús Esteban Hernández y el proyecto CAM 2005/00155/001 “***Chlamydia Pneumoniae*, proteínas de choque y enfermedad coronaria**”, a cargo de D. Jesús M<sup>a</sup> San Román Montero.

Se recoge a continuación la metodología utilizada en estos proyectos para el muestro y las determinaciones analíticas.

En primer lugar se seleccionó la población elegible para el estudio mediante el programa informático OMI-AP, incluyendo a los sujetos con diagnósticos, según la clasificación CIAP-2, de *Isquemia cardiaca con angina* (K74), *Infarto agudo de miocardio* (K75) e *Isquemia cardiaca sin angina* (K76).

De esta población se realizó un muestro aleatorio simple para obtener el grupo de casos del estudio. Posteriormente fueron excluidos los casos con algún criterio de exclusión a través de la consulta de las historias clínicas.

Con posterioridad al muestreo se incluyeron pacientes de la población elegible, que cumplieran los criterios de inclusión, y aquellos pacientes que presentaron el diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica mientras que duró el reclutamiento hasta alcanzar el tamaño muestral adecuado.

En las historias clínicas informatizadas de los pacientes seleccionados se introducía un “flash” de aviso al médico del paciente, informándole que era

candidato al estudio y se le preguntaba si necesitaba alguna extracción analítica añadida a la de sus revisiones habituales. Se ofrecía al paciente la participación en el estudio y si aceptaba se le citaba en una agenda especial para explicarle el estudio en una entrevista.

A partir de la selección del grupo de casos se realizó un emparejamiento por frecuencias de edad y sexo para el reclutamiento del grupo control. Estos se obtuvieron de la agenda de pacientes citados para extracciones en el centro de salud. Tras comprobar que cumplían los criterios de inclusión como controles se contactaba con ellos previamente o en el momento de la extracción, se les informaba y proponía la participación en el estudio y si accedían se les ofrecía el consentimiento informado para que lo firmasen.

### **3.6. Sujetos del estudio**

La muestra del estudio se compone de 425 pacientes, reclutados de dos centros de Atención Primaria de dos localidades de la Comunidad de Madrid: el Centro de Atención Primaria (C.A.P.) “El Greco”, situado en la localidad de Getafe y el C.A.P.” Gregorio Marañón” situado en la localidad de Alcorcón.

El grupo de casos está formado por 144 pacientes con enfermedad isquémica crónica del corazón (EICC), pertenecientes al C.A.P. “El Greco”.

El grupo control lo constituyen 281 pacientes sin diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa. De este grupo, 132 fueron reclutados del C.A.P. “El Greco” y 149 del C.A.P. “Gregorio Marañón”.

### **3.7. Recogida de datos**

Los datos sociodemográficos y la información clínica se obtuvieron a partir de la historia clínica del paciente y mediante un formulario diseñado al efecto, el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).

### **3.8. Extracción de la muestra**

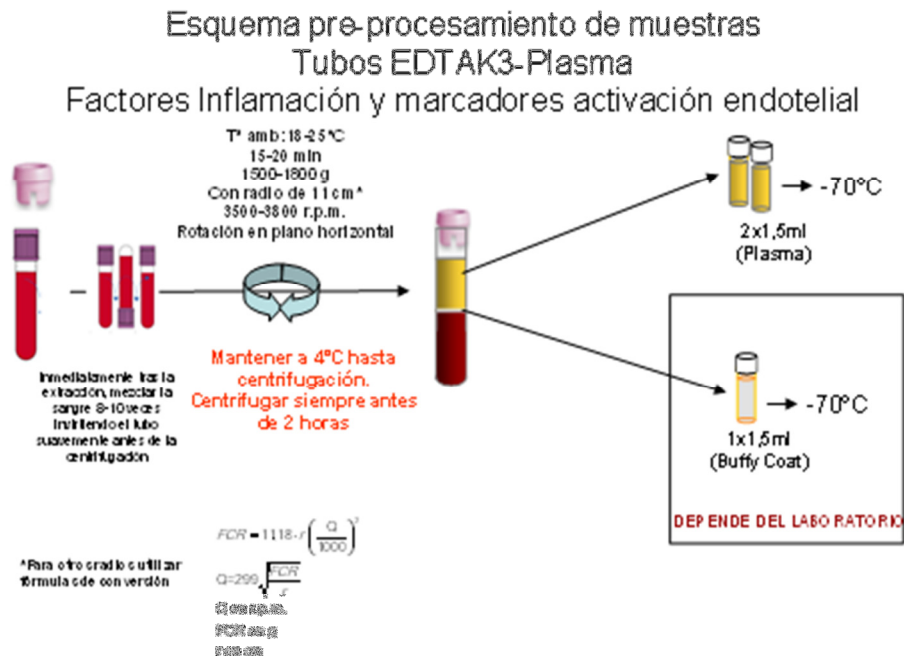
A todos los pacientes se les extrajo una muestra de sangre venosa mediante venopunción de la vena mediana cefálica, mediana basilica o mediana antebraquial.

Junto a la muestra de sangre obtenida en ayunas en el servicio de extracciones del centro de salud, para las determinaciones realizadas por el laboratorio de referencia (hemograma, bioquímica y perfil lipídico), se les extrajeron otras tres muestras de sangre venosa que fueron analizadas en el laboratorio de la Universidad Rey Juan Carlos.

### **3.9. Procedimientos de laboratorio**

Las muestras correspondientes a las revisiones del paciente se remitieron al laboratorio de referencia: el del Hospital Universitario de Getafe para el CAP “El Greco” y el de la Fundación Hospital Alcorcón para el CAP “Gregorio Marañón”. Las muestras correspondientes al estudio se remitieron al laboratorio de la Universidad Rey Juan Carlos.

La determinación de los factores inflamatorios requería que la separación del plasma se realizará antes del transcurso de 2 horas, dado que la demora en este proceso altera los niveles de los marcadores inflamatorios.



### 3.10. Determinaciones analíticas

#### 3.10.1. Factores de inflamación

##### 3.10.1.1. Interleucinas:

Se detectaron a través de técnicas ultrasensibles que permiten determinar concentraciones plasmáticas bajas. Se utilizó una técnica de análisis multiplexado, el sistema BioPlex® de la empresa BioRad. Este sistema está basado en el uso de bolas magnéticas marcadas con fluorocromos de alta sensibilidad que permiten detectar hasta 10 moléculas simultáneamente (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-1β, IL-6, IFN-γ, TNF-α). Es un sistema altamente sensible y reproducible con un bajo coeficiente de variación intra e inter ensayo. Se basa

en un inmunoensayo tipo sándwich en el que el analito se adhiere por un lado al anticuerpo ligado a una bola magnética y por otro a un anticuerpo ligado a un fluorocromo. Las bolas magnéticas también tienen un código de colores. Gracias a esta unión y mediante citometría de flujo, se pueden cuantificar simultáneamente varios metabolitos a través de diferentes combinaciones de color de bola y fluorocromo.

La sensibilidad de la técnica es algo superior si se usa en plasma y tiene coeficientes de variación intra e interensayo algo menores, por lo que se decidió utilizar las muestras de plasma obtenidas a partir del tubo de sangre anticoagulado con EDTA. Esta técnica fue subcontratada a la Unidad de Citometría de la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Instituto Carlos III (CNIC).

### **3.10.1.2. Proteína C Reactiva ultrasensible**

Esta determinación se realizó en el laboratorio de análisis clínicos de la Fundación Hospital Alcorcón. En dicho laboratorio se utiliza el kit hsCRP/cardioPhase HS CRP de la empresa DadeBehring, que consiste en un ensayo inmunonefelométrico.

Las técnicas ultrasensibles permiten detectar los rangos de PCR que son útiles como marcadores de cardiopatía isquémica en la población general, y obliga a descartar niveles superiores a 10 mg/l, más relacionados con procesos inflamatorios agudos o crónicos de otro origen.

El traslado de las muestras a otros laboratorios se realizó en nieve carbónica (con temperatura de sublimación de  $-78^{\circ}\text{C}$ ) para evitar la descongelación.

### **3.10.2. Factores de activación endotelial (ICAM-1, VCAM-1) y anticuerpos anti-HSP60 humana.**

La cuantificación de los factores de activación endotelial se realizó utilizando kits de ELISA comerciales, en particular los kits Human soluble sICAM-1/CD54 Immunoassay (Cat. Number BBE 1B), y Human soluble sVCAM-1 Immunoassay (Cat. Number DVC00) de la empresa R&D, diseñados para la determinación cuantitativa de concentraciones de sICAM-1 y sVCAM-1 respectivamente, en suero, plasma y sobrenadante de cultivo celular. Para la determinación de anti HSP60 humana se utilizó el kit StressXpress Stressgen® de anti-Hsp60 humana (total).

Estos kits utilizan la técnica de ELISA tipo sándwich en la que un anticuerpo monoclonal específico para la molécula a cuantificar está unido a los pocillos de la placa. Las muestras, los estándares para construir la recta patrón y los controles, se pipetea en los pocillos y el analito a determinar se une al anticuerpo monoclonal. Tras lavar para eliminar todo lo que se ha unido, se añade el anticuerpo monoclonal soluble, conjugado con una enzima. Tras un nuevo lavado, se añade el substrato produciéndose una sustancia coloreada presente en una proporción similar a la cantidad de anticuerpo unido y por lo tanto a la cantidad de analito de la muestra. Tras parar la reacción se mide la absorbancia a 450nm, con corrección a 650 nm.

### 3.11. Determinación de Riesgo cardiovascular.

Para el cálculo del riesgo cardiovascular se emplearon los algoritmos y coeficientes correspondientes definidos en la literatura científica para las escalas seleccionadas, a saber;

Escala	Definición	Ref.
<b>Framingham Wilson</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham de Wilson (1998)	[155]
<b>Framingham Agostino</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham de D'Agostino (2008)	[158]
<b>Framingham Hard events</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham para eventos duros	[194]
<b>Regicor</b>	Riesgo estimado por Framingham adaptada a población española. Registro Gironense	[160]
<b>Regicor Hard events</b>	Riesgo estimado por Framingham adaptada a población española para eventos duros.	[161]
<b>Dorica</b>	Riesgo estimado por Framingham adaptada a población española. Estudio Dorica	[164]
<b>Score</b>	Riesgo estimado a 10 años de enfermedad cardiovascular fatal. Proyecto SCORE.	[159]
<b>Framingham Agostino (prevención 2ª)</b>	Riesgo estimado a 1 a 4 años de enfermedad cardiovascular para eventos subsiguientes en prevención secundaria	[157]

### 3.12. Variables a medir

Las variables recogidas, así como sus descriptores se recogen en las siguientes tablas.

### 3.12.1. Variables sociodemográficas e índices antropométricos

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
<b>SOCIODEMOGRÁFICOS</b>			
Edad	Edad calculada a fecha del ingreso	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Hombre/Mujer	Categórica dicotómica	Mujer = 0 Varón=1
Grupo	Control / Caso	Categórica dicotómica	Control = 0 Caso =1
<b>ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS</b>			
Peso	Peso del sujeto en el momento de la inclusión	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Talla del sujeto en el momento de la inclusión	Cuantitativa continua	Cm
IMC	Calculado a partir del peso dividido entre la talla en metros al cuadrado	Cuantitativa continua	kg/m <sup>2</sup>

### 3.12.2. Variables Factores de Riesgo Cardiovascular

#### 3.12.2.1. Hipertensión arterial

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
Hipertensión arterial (HTA) s/n	SI/ NO según Hª Clínica: Paciente diagnosticado de HTA y/o en tratamiento farmacológico o modificación de estilos de vida	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
Fecha diagn. HTA	Fecha diagnóstico según Hª Clínica	Cuantitativa	Fecha
Tiempo de HTA	Calculado desde la fecha diagnóstico al momento del reclutamiento	Cuantitativa continua	meses
Presión Arterial Sistólica (PAS)	Tomada en momento inclusión	Cuantitativa continua	mm Hg
Presión Arterial Diastólica (PAD)	Tomada en momento inclusión	Cuantitativa continua	mm Hg
Presión de Pulso (PP)	Calculada (PAS-PAD)	Cuantitativa continua	mm Hg
Presión arterial media (PAM)	Calculada( PD+ 1/3 PP)	Cuantitativa continua	mm Hg
ATP III PAS	Categorías de la ATP III de PAS	Categórica	PAS<120 = 1 PAS 120-129 = 2 PAS 130-139 = 3 PAS 140-159 = 4 PAS>160 = 5

**3.12.2.2. Hiperlipemia**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
<b>Hiperlipemia s/n</b>	SI/ NO según HªClínica: Diagnosticado de hiperlipemia y/o en tratamiento	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
<b>Fecha diagn. Hiperlipemia</b>	Fecha diagnóstico según Hª Clínica	Cuantitativa	Fecha
<b>Tiempo de hiperlipemia</b>	Calculado desde la fecha diagnóstico al momento del reclutamiento	Cuantitativa continua	meses
<b>Colesterol Total (CT)</b>	Medido en extracción en momento inclusión	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Colesterol LDL (LDL)</b>	Medido en extracción en momento inclusión	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Colesterol HDL (HDL)</b>	Medido en extracción en momento inclusión	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Índice aterogénico 1</b>	Calculado COLTOT/COLHDL	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>Índice aterogénico 2</b>	Calculado COLLDL/COLHDL	Cuantitativa continua	mg/dl
<b>ATP III CT</b>	Categorías de la ATP III de CT	Categórica	Deseable < 199 = 1 Borderline Alto 200-239 = 2 Alto > 240 = 3
<b>ATP III LDL</b>	Categorías de la ATP III de LDL	Categórica	Óptimo <99 = 1 Peri-óptimo 100-129 = 2 Borderline alto 130-159 = 3 Alto 160-189 = 4 Muy Alto > 190 = 5
<b>ATP III HDL</b>	Categorías de la ATP III de HDL	Categórica	Bajo < 39 = 1 Moderado 40-59 = 2 Alto >60 = 3
<b>Triglicéridos</b>	Medido en extracción en momento inclusión	Cuantitativa continua	mg/dl

### 3.12.2.3. Diabetes

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
Diabetes s/n	SI/ NO según Historia Clínica: Diagnosticado de diabetes y/o en tratamiento	Categórica dicotómica	No=0
			Si=1
Tipo de diabetes	Diabetes mellitus tipo I , tipo II o MODY	Categórica	DM tipo I = 1
			DM tipo II = 2
			MODY = 3

### 3.12.2.4. Tabaco

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
¿Alguna vez fumador?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0
			Si=1
¿Fuma hoy?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0
			Si=1
Tiempo fumador	Tiempo que lleva fumando hasta fecha inclusión	Cuantitativa continua	Años
Número de cigarrillos	Nº cigarrillos por día que fuma en momento inclusión	Cuantitativa continua	cigarrillos/día
Nº Paquetes por año	Calculado a partir de Cigarrillos /día	Cuantitativa continua	nº paquetes /año
Tipo de fumador		Categórica	No fumador = 0
			Fumador previo = 1
			Fumador actual = 2
			Fumador pasivo = 3
Fecha abandono tabaco	En fumador previo, fecha aproximada de abandono	Cuantitativa	Fecha
Horas de exposición	En fumador pasivo actualmente	Cuantitativa continua	horas
Años exposición fumador pasivo	En fumador pasivo actualmente	Cuantitativa continua	años

### 3.12.2.5. Síndrome metabólico

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
<b>Síndrome metabólico s/n</b>	Síndrome metabólico SI/NO	Categórica dicotómica	No=0
	si > o = 3 criterios		Si=1
	IMC > 28,8	Continua	kg/m2
	Triglicéridos >150	Continua	mg/dl
	HDL < 40 varones	Continua	mg/dl
	HDL < 50 mujeres		
	Glucemia basal >110 (excluyendo DM)	Continua	mg/dl
	PAS > 130 y/o PAD > 85	Continua	mmHg

### 3.12.2.6. Antecedentes familiares y personales

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
<b>Antecedentes familiares de Cardiopatía isquémica</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0
			Si=1
<b>Antecedentes CV previos s/n</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0
			Si=1
<b>Fecha evento previo</b>	Fecha primer evento coronario		Fecha
<b>Tipo de evento previo</b>	Tipo de primer evento coronario previo	Categórica dicotómica	Angor = 0
			Infarto = 1
<b>Fecha último evento</b>	Fecha último evento coronario		Fecha
<b>Tipo de evento último</b>	Tipo de último evento coronario previo	Categórica dicotómica	Angor = 0
			Infarto = 1
<b>DÍAS transcurridos desde primer evento hasta fecha inclusión</b>	Calculado desde fecha del primer evento coronario a momento reclutamiento	Cuantitativa continua	días
<b>DÍAS transcurridos desde último evento hasta fecha inclusión</b>	Calculado desde fecha del último evento coronario a momento reclutamiento	Cuantitativa continua	días
<b>Insuficiencia Renal Crónica</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0
			Si=1
<b>Otras enfermedades</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0
			Si=1
<b>Otras enfermedades CIE</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0
			Si=1
<b>ICTUS previo</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0
			Si=1

<b>Insuf. Cardíaca s/n</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categoría dicotómica	No=0
			Si=1
<b>Enfermedad coronaria tipo angor previa s/n</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categoría dicotómica	No=0
			Si=1
<b>IAM previo</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categoría dicotómica	No=0
			Si=1
<b>By-pass coronario previo</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categoría dicotómica	No=0
			Si=1
<b>ACTP previa</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categoría dicotómica	No=0
			Si=1
<b>STENT previo</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categoría dicotómica	No=0
			Si=1
<b>Angina estable &gt; 2 meses antes de la admisión</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categoría dicotómica	No=0
			Si=1
<b>Angina en reposo en la semana previa a admisión</b>	SI/ NO según Historia Clínica	Categoría dicotómica	No=0
			Si=1

### 3.12.2.7. Otros factores de riesgo

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
<b>Practica ejercicio físico 0-3</b>	Frecuencia de práctica de ejercicio físico a la semana	Categoría	> 3 veces /sem = 0
			1- 3 veces /sem = 1
			< 1 vez /sem = 2
			Nunca = 3
<b>Consume alcohol s/n</b>	SI/ NO según Hª Clínica	Categoría dicotómica	No=0
			Si=1
<b>Unidades de Bebida Standard</b>	UBE a la semana	Continua	UBE/sem

**3.12.2.8. Medicación cardiovascular**

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
¿Medicación Cardiovascular?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Antiagregantes?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Ara II?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Aspirina?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿B-Bloqueantes?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Calcio-antagonistas?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Cumarínicos?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Diuréticos?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Estatinas?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Ezetimiba?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Fibratos?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Heparinas BPM?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Iecas?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Inhibidores IIb/IIIa?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿Nitratos?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1
¿T.Hormonal Sustitutiva?	SI/ NO según Historia Clínica	Categórica dicotómica	No=0 Si=1

### 3.12.3. Variables Analíticas

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
<b>Hemoglobina</b>	Hemoglobina en suero	Continua	mg/dl
<b>Hematocrito</b>	Hematocrito en suero	Continua	%
<b>Leucocitos totales</b>	Leucocitos totales en suero	Continua	/mm <sup>3</sup>
<b>Neutrófilos totales</b>	Neutrófilos totales en suero	Continua	/mm <sup>3</sup>
<b>Linfocitos totales</b>	Linfocitos totales en suero	Continua	/mm <sup>3</sup>
<b>Glucemia ayunas</b>	Glucemia en ayunas en suero	Continua	mg/dl
<b>Creatinina</b>	Creatinina en suero	Continua	mg/dl
<b>MARCADORES INFLAMATORIOS</b>			
<b>hs CReactProt</b>	Proteína C reactiva alta sensibilidad	Continua	mg/l
<b>Interferón <math>\gamma</math></b>	Interferón gamma	Continua	pg/ml
<b>IL10</b>	Interleucina 10	Continua	pg/ml
<b>IL13</b>	Interleucina 13	Continua	pg/ml
<b>IL1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 $\beta$	Continua	pg/ml
<b>IL2</b>	Interleucina 2	Continua	pg/ml
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alpha	Continua	pg/ml
<b>IL6</b>	Interleucina 6	Continua	pgm/l
<b>IL5</b>	Interleucina 5	Continua	pg/ml
<b>IL4</b>	Interleucina 4	Continua	pg/ml
<b>ICAM 1 soluble</b>	Molécula adhesión intercelular 1	Continua	ng/ml
<b>VCAM1 soluble</b>	Molécula adhesión celular vascular 1	Continua	ng/ml
<b>Ab anti-HSP60 totales</b>	Proteína choque térmico 60	Continua	ng/ml

## 3.12.4. Riesgo cardiovascular

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	Codificación
<b>Framingham Wilson</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham Wilson (1998)	Continua	
<b>Framingham Wilson categorizada</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham Wilson (1998) categorizado	Categórica	Bajo < 15=1 Moderado 15-19 =2 Alto 20-29=3 Muy Alto > 30= 4
<b>Framingham Agostino</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham D'Agostino (2008)	Continua	
<b>Framingham Agostino categorizada</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham D'Agostino (2008) categorizado	Categórica	Bajo < 15=1 Moderado 15-19 =2 Alto 20-29=3 Muy Alto > 30= 4
<b>Framingham Hard events</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham para eventos duros	Continua	
<b>Framingham Hard events categorizada</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham para eventos duros categorizado	Categórica	Bajo < 15=1 Moderado 15-19 =2 Alto 20-29=3 Muy Alto > 30=4
<b>REGICOR</b>	Riesgo estimado por Framingham adaptada a población española	Continua	
<b>REGICOR categorizada</b>	Riesgo estimado por Framingham adaptada a población española categorizada	Categórica	Bajo < 15= 1 Moderado 15-19 =2 Alto 20-29=3 Muy Alto > 30=4
<b>REGICOR Hard events</b>	Riesgo estimado por Framingham adaptada a población española para eventos duros	Continua	
<b>REGICOR Hard events categorizada</b>	Riesgo estimado por Framingham adaptada a población española para eventos duros categorizado	Categórica	Bajo < 15=1 Moderado 15-19 =2 Alto 20-29=3 Muy Alto > 30=4
<b>DORICA</b>	Riesgo estimado por Framingham adaptada a población española	Continua	
<b>DORICA categorizada</b>	Riesgo estimado por Framingham adaptada a población española categorizado	Categórica	Bajo <5=1 Ligero 5-9 =2 Moderado 10-19=3 Alto 20-39=4 Muy Alto >40=5
<b>SCORE</b>	Riesgo estimado por SCORE excluidos diabéticos	Continua	
<b>SCORE categorizado</b>	Riesgo estimado por SCORE excluidos diabéticos categorizado	Categórica	Bajo <4=1 Moderado 4-4,9=2 Alto 5- 7,9=3 Muy Alto >8=4
<b>Framingham prevención 2ª</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham D'Agostino (2000)	Continua	
<b>Framingham prevención 2ª categorizada</b>	Riesgo estimado por escala de Framingham D'Agostino (2000) categorizado	Categórica	Bajo < 15=1 Moderado 15-19 =2 Alto 20-29=3 Muy Alto > 30= 4

### 3.13. Análisis de datos

En todos los contrastes de hipótesis se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ , aunque se especificará en cada caso el nivel de significación y el intervalo de confianza. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa informáticos SPSS versión 17.0.

#### 3.13.1. Análisis por objetivos. Estudio Descriptivo:

Descripción de la muestra y comparación entre casos y controles	
OBJETIVO	Prueba estadística
Conocer la edad media de la población estudiada y compararla entre el grupo de casos y el grupo control.	Prueba de t-Student para comparar la media de edad entre los casos y los controles.
Conocer la proporción de sujetos de cada sexo en la población estudiada y compararla entre el grupo de casos y controles.	Prueba de $\chi^2$ para comparar el porcentaje de varones y mujeres entre el grupo de casos y controles.
Conocer la proporción de sujetos diagnosticados de Hipertensión arterial, Diabetes, Hiperlipemia, Tabaquismo, Obesidad, Sedentarismo, consumidores de alcohol, y compararla entre el grupo de casos y controles.	Prueba de $\chi^2$ para comparar el porcentaje de pacientes diagnosticados de cada factor de riesgo cardiovascular entre el grupo de casos y controles.
Conocer la media tensión arterial, glucemia basal, lípidos, número de cigarrillos, UBE e IMC de la población estudiada y compararla entre el grupo de casos y controles.	Prueba de t-Student para comparar la media de cada uno de estos parámetros entre los casos y los controles.
Conocer la proporción de sujetos con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y compararlo entre el grupo de casos y controles.	Prueba de $\chi^2$ para comparar el porcentaje de sujetos con AF de CI entre el grupo de casos y controles.
Conocer la proporción de sujetos que cumplen los criterios de síndrome metabólico y compararla entre el grupo de casos y controles.	Prueba de $\chi^2$ para comparar el porcentaje de sujetos con síndrome metabólico entre el grupo de casos y de controles.

### 3.13.2. Estudio Analítico:

<b>Agrupación entre factores de riesgo</b>	
<b>OBJETIVO</b>	<b>Prueba estadística</b>
Detectar patrones de asociación entre las distintas variables que pudieran orientarnos en el posterior análisis.	Análisis factorial
<b>Grado de control de los factores de riesgo cardiovascular según la categorías de la ATP III</b>	
<b>OBJETIVO</b>	<b>Prueba estadística</b>
Comparar la proporción de sujetos clasificados en las distintas categorías de control de la ATP III entre el grupo de casos y controles.	Prueba de $\chi^2$ para comparar el porcentaje de sujetos en cada categoría entre los casos y los controles.
<b>Niveles de riesgo cardiovascular</b>	
<b>OBJETIVO</b>	<b>Prueba estadística</b>
Comparar los niveles de riesgo cardiovascular calculado por las diferentes escalas de estimación entre el grupo de casos y controles.	Prueba de t-Student para comparar la media de riesgo cardiovascular entre los casos y los controles.
Comparar la proporción de sujetos clasificados en cada una de las categorías de riesgo cardiovascular entre el grupo de casos y controles.	Prueba de $\chi^2$ para comparar el porcentaje de sujetos en cada categoría entre los casos y los controles.
<b>Niveles de marcadores inflamatorios</b>	
<b>OBJETIVO</b>	<b>Prueba estadística</b>
Comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre el grupo de casos y controles.	Comparación medianas y rango promedio entre casos y controles con la prueba U-Mann Whitney.
Comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre los varones y mujeres de toda la muestra y según grupo clínico.	Comparación medianas y rango promedio entre varones y mujeres con la prueba U-Mann Whitney.
Conocer el grado de asociación entre la edad y los niveles de marcadores inflamatorios.	Correlación de Spearman

Comparar los niveles de marcadores inflamatorios con la edad categorizada en quintiles.	Prueba de Kruskal- Wallis para comparar el rango promedio de marcadores inflamatorios entre los quintiles de edad y contraste por pares con U-Mann Whitney.
Comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre los sujetos con o sin hipertensión arterial, diabetes, hiperlipemia, tabaquismo, obesidad.	Comparación medianas y rango promedio entre con o sin diagnóstico de estos factores de riesgo con la prueba U- Mann Whitney.
Comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre las categorías de control de la presión arterial sistólica , colesterol total, colesterol LDL y HDL de la ATP III	Prueba de Kruskal- Wallis para comparar el rango promedio de marcadores inflamatorios entre las categorías de la ATP III y contraste por pares con U-Mann Whitney.
Comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre los sujetos con o sin tratamiento con estatinas	Comparación medianas y rango promedio entre los sujetos con o sin tratamiento con estatinas con la prueba U- Mann Whitney.
Comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre los sujetos con y sin síndrome metabólico y los pacientes con diabetes.	Prueba de Kruskal- Wallis para comparar el rango promedio de marcadores inflamatorios entre los sujetos sin síndrome metabólico, con síndrome metabólico y diabéticos, y contraste por pares con U-Mann Whitney.
Comparar nivel marcadores inflamatorios entre las categorías de riesgo cardiovascular estimado por las diferentes escalas en el grupo de casos y controles	Prueba de Kruskal- Wallis para comparar el rango promedio de marcadores inflamatorios entre las categorías de riesgo y contraste por pares con U-Mann Whitney.
Grado de asociación entre nivel marcadores inflamatorios con nivel de RCV Casos vs Controles	Correlación Pearson/Spearman
Tipo de asociación entre nivel marcadores inflamatorios con nivel de RCV Casos vs Controles	Regresión Lineal. Regresión Logística.

### **3.14. Aspectos éticos y legales**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Getafe y por el de la Fundación Hospital Alcorcón.

Los participantes en el estudio debían firmar el consentimiento informado por escrito.

Los pacientes no obtuvieron ningún beneficio con la participación en el estudio y los riesgos eran los asociados a la extracción sanguínea: repetición de la punción, hematoma, rotura de la vena y flebitis, sin suponer un riesgo adicional al paciente dado que se hizo coincidir con la extracción rutinaria de control.

Fue protegida la confidencialidad de la información, según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, sin relacionar el nombre ni los datos personales de los participantes con la muestra. El laboratorio solo recibió una muestra codificada con un número interno. La relación entre este código y la historia clínica se protegió en un archivo al que solo tuvieron acceso los médicos responsables de la atención.

El estudio siguió los principios éticos relativos a la investigación con humanos de la Declaración de Helsinki.



**Resultados**



## 4. Resultados

### 4.1. Descripción de la población del estudio

#### 4.1.1. Edad y sexo

La población muestral del estudio está formada por 425 pacientes, 144 pertenecientes al grupo de casos y 281 al grupo de controles, con una relación entre controles y casos de 2:1.

De los 425 pacientes del estudio el 66,5 % son varones y el 33,5% son mujeres.

En el grupo de casos la proporción de varones es de 74,3% frente a un 25,7% de mujeres, con un razón varón /mujer de 2,9 mientras que el grupo de controles existe un 62,30% de varones y 37,40% de mujeres con una razón varón/mujer de 1,6. Al comparar la distribución de sexos según el grupo de estudio, esta diferencia proporcional de sexos fue significativamente mayor en el grupo de casos ( $p= 0,015$ ). [Tabla 17](#) , [Gráfico 21](#), [Gráfico 22](#)

**Tabla 17: Distribución de sexos en la población del estudio**

	Grupo Clínico				TOTAL		p
	CONTROL		CASOS		N	%	
	N	%	N	%	N	%	
<b>Sexo</b>							<b>0,015</b>
<b>MUJER</b>	105	37,40%	37	25,70%	142	33,50%	
<b>HOMBRE</b>	175	62,30%	107	74,30%	282	66,50%	
<b>Total</b>	<b>280*</b>	<b>99,70%</b>	<b>144</b>	<b>100%</b>	<b>424</b>	<b>100%</b>	

(\*) 1 Valor perdido (0,3%)

Dentro del grupo Control no se evidenció una diferencia significativa de distribución de sexos entre los dos Centros de Salud. [Tabla 18](#)

Tabla 18: Distribución de sexo en Controles por Centro de Salud

Grupo	SEXO	Centro				Total	p
		GRECO		GMARAÑÓN			
CONTROL	MUJER	53	40,2%	52	35,1%	105	0,387
	VARON	79	59,8%	96	64,9%	175	
	<b>Total</b>	<b>132</b>		<b>148</b>		<b>280</b>	

Gráfico 21: Distribución por sexo en Población del estudio

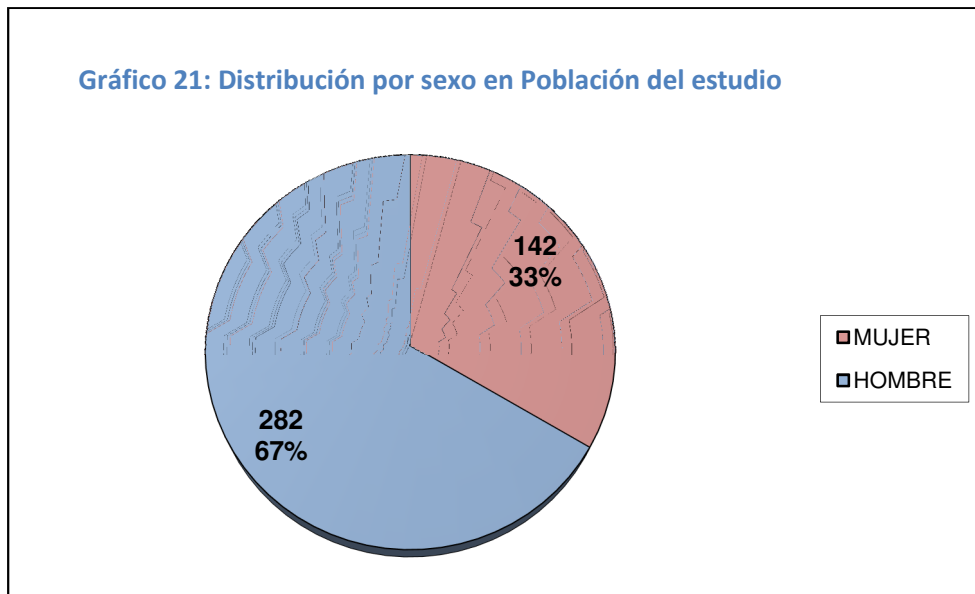
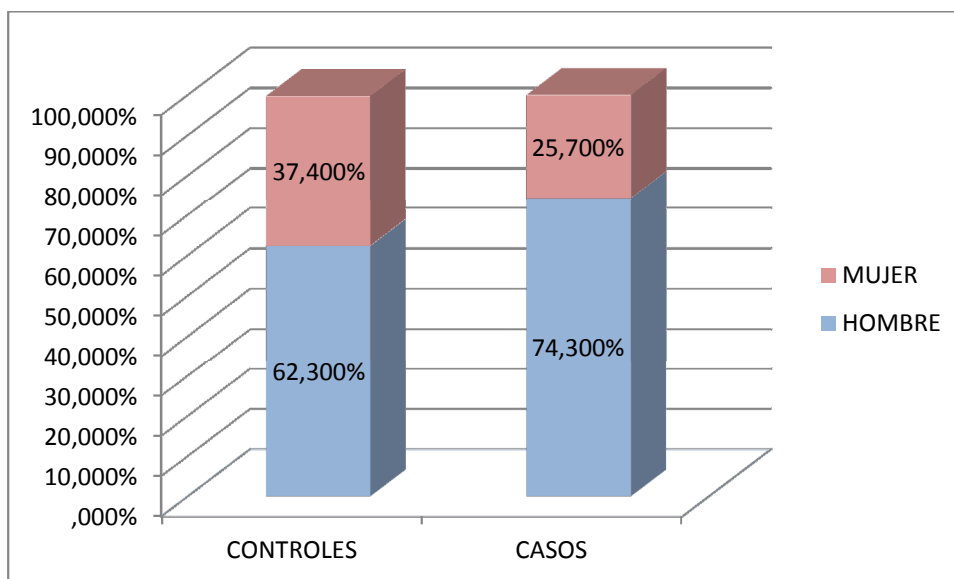
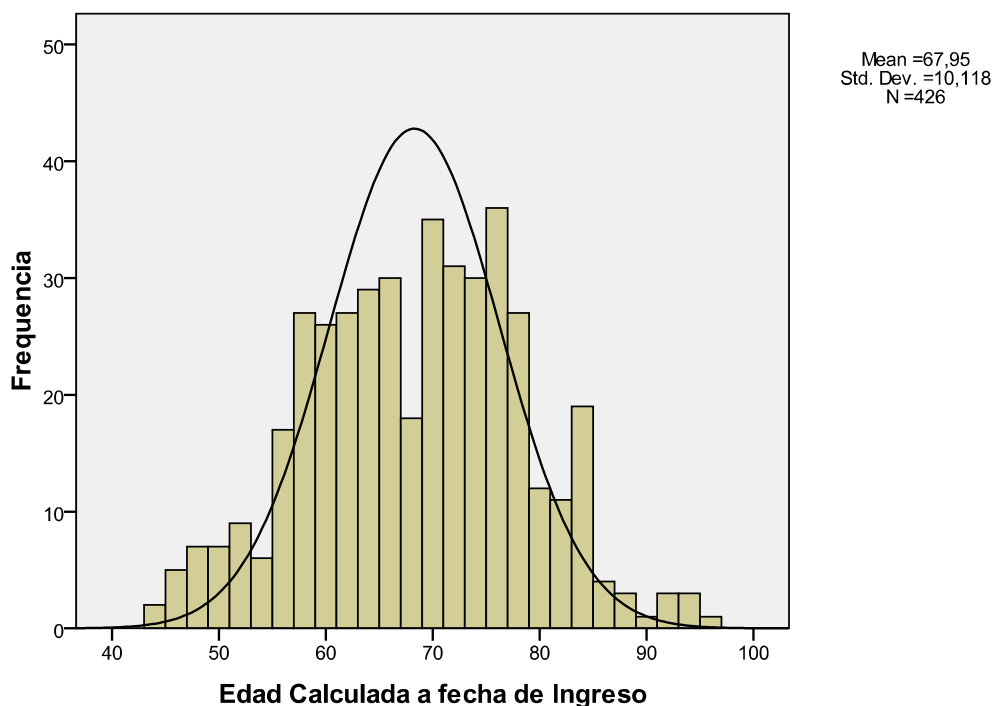


Gráfico 22: Distribución por sexo y Grupo Clínico



La edad media de la población estudiada es de  $67,95 \pm 10,12$ , con la siguiente distribución:



La edad media no difirió significativamente entre ambos grupos ( $67,5 \pm 9,02$  en los casos y  $68,1 \pm 10,6$  en los controles). La edad media de la mujer fue significativamente superior a la del varón tanto en el grupo de casos como el de controles. Dentro del grupo control, se encontraron diferencias significativas según el Centro de Salud de procedencia. La media de edad fue superior en los controles del C.S “Gregorio Marañón”. [Tabla 19](#)

**Tabla 19: Edad media por sexo, Grupo Clínico y Centro**

Grupo	Sexo	N	Media	Desv. típ	p
CASOS	Mujeres	37	73,76	7,61	<b>p&lt;0,01</b>
	Varones	107	65,31	8,457	
	Total	144	67,48	9,017	
CONTROLES	Mujeres	105	72,95	8,948	<b>p&lt;0,01</b>
	Varones	173	65,18	10,583	
	Total	<b>278*</b>	<b>68,12</b>	<b>10,669</b>	
Centro	GRECO	131	66,41	9,146	<b>0,04</b>
	GMARAÑÓN	148	69,59	11,659	

(\*) 3 Valores perdidos (1%)

#### 4.1.2. Factores de riesgo cardiovascular principales

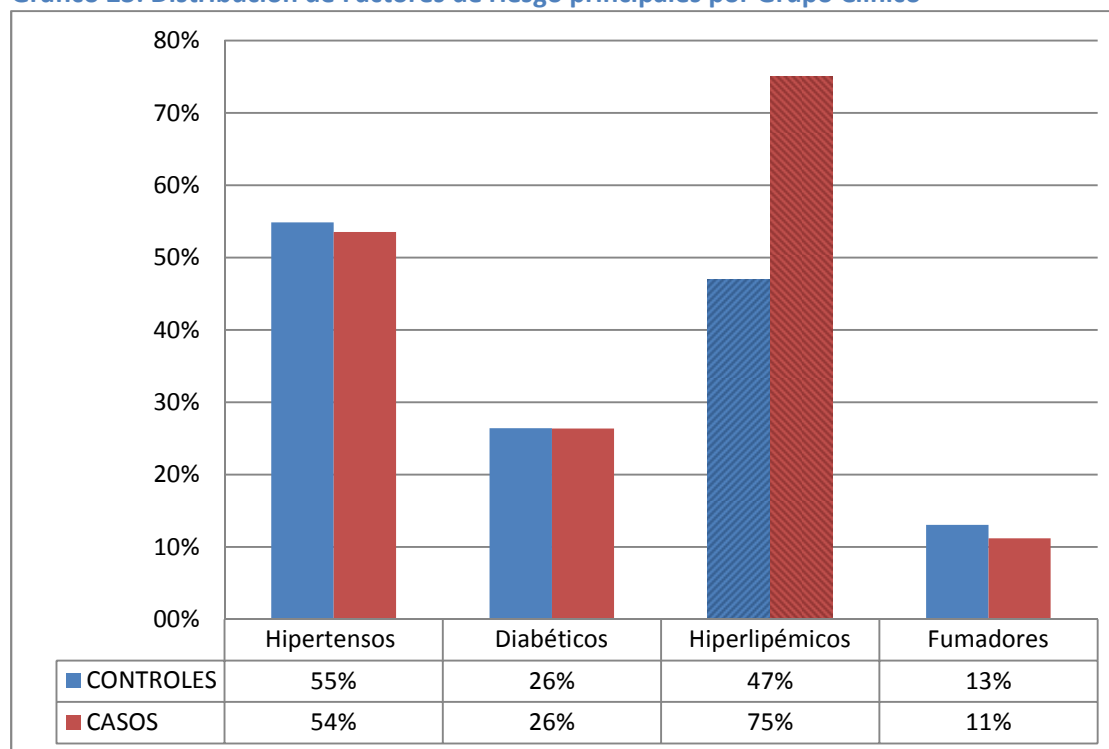
Son considerados factores de riesgo principales la hipertensión arterial, la diabetes, el colesterol total y LDL elevado, el colesterol HDL disminuido y el consumo de tabaco.

Al comparar entre el grupo de casos y el de controles las proporciones de pacientes con estos factores de riesgo, solo se observaron diferencias significativas en la proporción de pacientes con hiperlipemia, que fue superior en el grupo de casos (75%) frente al de controles (47%) [Tabla 20](#), [Gráfico 23](#)

**Tabla 20: Factores de riesgo cardiovascular principales según Grupo Clínico**

	CONTROL		CASO		p
	N	%	N	%	
Hipertensión	153	54,8%	76	53,5%	0,797
Diabetes	74	26,4%	38	26,4%	0,993
Hiperlipemia	<b>132</b>	<b>47,0%</b>	<b>108</b>	<b>75,0%</b>	<b>00</b>
Fumador actual	35	13,1%	16	11,2%	0,584

**Gráfico 23: Distribución de Factores de riesgo principales por Grupo Clínico**



#### 4.1.2.1. Hipertensión arterial:

La proporción de pacientes diagnosticados como hipertensos fue superior, aunque no de forma significativa, en el grupo de controles (54,8%) respecto a los casos (53,5%). Si se detectó una proporción significativamente superior de hipertensos en las mujeres de forma global y tanto en el grupo de casos como de controles.

Al comparar las medias de tensión arterial, sí fue significativamente superior la media de la presión de pulso (PP) en el grupo de controles pero no se encontraron diferencias significativas en la presión arterial sistólica (PAS), la diastólica (PAD) y la presión arterial media (PAM). Tampoco se observaron diferencias significativas en las medias de presión arterial entre mujeres y varones en ninguno de los dos grupos. [Tabla 22](#), [Tabla 23](#)

**Tabla 21: Porcentaje de hipertensos por Sexo y Grupo**

	CONTROLES					CASOS					
	MUJER		VARON		p	MUJER		VARON		p	
	N	%	N	%		N	%	N	%		
<b>Hipertensión</b>	NO	32	30,5%	93	53,8%	<b>&lt;0,001</b>	11	29,7%	55	52,4%	<b>0,018</b>
	SI	73	<b>69,5%</b>	80	46,2%		26	<b>70,3%</b>	50	47,6%	

**Tabla 22: Comparación de medias de Presión arterial entre Grupos Clínicos**

	Grupo	N	Media	Desv. típ.	Error típ. media	p
PAS	<b>CONTROL</b>	275	127,62	12,23	0,74	0,313
	<b>CASO</b>	141	126,06	16,14	1,36	
PAD	<b>CONTROL</b>	275	74,11	8,46	0,51	0,392
	<b>CASO</b>	141	74,89	9,33	0,79	
PP (PAS-PAD)	<b>CONTROL</b>	275	<b>53,51</b>	11,62	0,70	<b>0,047</b>
	<b>CASO</b>	141	<b>51,17</b>	10,77	0,91	
PAM (PD+PP/3)	<b>CONTROL</b>	275	91,95	8,22	0,50	0,997
	<b>CASO</b>	141	91,94	10,91	0,92	

Tabla 23: Presión arterial por Sexo y Grupo

Grupo	SEXO	N	Media	Desv. típ.	Error típ. media	p	
<b>CONTROL</b>	PAS	MUJER	103	<b>127,69</b>	12,05	1,19	0,952
		VARON	171	<b>127,60</b>	12,40	0,95	
	PAD	MUJER	103	<b>73,39</b>	8,87	0,87	0,270
		VARON	171	<b>74,56</b>	8,23	0,63	
	PP (PAS-PAD)	MUJER	103	<b>54,30</b>	11,95	1,18	0,386
		VARON	171	<b>53,04</b>	11,46	0,88	
	PAM (PD+PP/3)	MUJER	103	<b>91,49</b>	8,31	0,82	0,468
		VARON	171	<b>92,24</b>	8,20	0,63	
<b>CASOS</b>	PAS	MUJER	37	<b>127,24</b>	15,34	2,52	0,604
		VARON	104	<b>125,63</b>	16,47	1,62	
	PAD	MUJER	37	<b>75,57</b>	9,34	1,54	0,607
		VARON	104	<b>74,64</b>	9,36	0,92	
	PP (PAS-PAD)	MUJER	37	<b>51,68</b>	9,82	1,61	0,741
		VARON	104	<b>50,99</b>	11,13	1,09	
	PAM (PD+PP/3)	MUJER	37	92,79	10,73	1,76	0,583
		VARON	104	91,64	11,01	1,08	

#### 4.1.2.2. Diabetes

La proporción de diabéticos es la misma en ambos grupos de estudio (26,4%) y la media de la glucemia en ayunas fue superior en el grupo de casos pero no de forma significativa. La media de glucemia basal es superior en los varones del grupo control y las mujeres de los casos pero tampoco de forma significativa [Tabla 24](#), [Tabla 25](#).

Tabla 24: Glucemia basal por Grupo Clínico

Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
<b>Glucosa</b>	CONTROL	278	111,27	32,762	1,965
	CASO	144	120,53	76,372	6,364

Tabla 25: Glucemia basal por Sexo y Grupo Clínico

Grupo	SEXO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
<b>Glucosa</b>	CONTROL	MUJER	104	107,86	23,720	2,326
		VARON	173	113,43	37,116	2,822
	CASO	MUJER	37	136,22	131,788	21,666
		VARON	107	115,10	43,062	4,163

### 4.1.2.3. Hipercolesterolemia

Aunque, como he indicado anteriormente, la proporción de pacientes con diagnóstico de hiperlipemia es significativamente superior en el grupo de los casos (75%) respecto a los controles (47%), la media de colesterol total , colesterol LDL, índices aterogénicos (CT / LDL-c, y LDL-c/HDL-c ) fueron significativamente superiores en el grupo de los controles [Tabla 26](#).

En los controles, los índices aterogénicos fueron significativamente superiores en varones. Tanto en los casos como en los controles la media de HDL-c fue significativamente superior en mujeres. [Tabla 27](#)

**Tabla 26: Colesterol por Grupo Clínico**

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
CT	CONTROL	279	<b>212,54</b>	36,76	2,20	<b>&lt;0,001</b>
	CASO	143	183,40	37,28	3,12	
LDL-c	CONTROL	234	<b>128,26</b>	31,17	2,04	<b>&lt;0,010</b>
	CASO	133	99,95	29,70	2,58	
HDL-c	CONTROL	240	56,27	14,77	0,95	0,230
	CASO	135	58,21	15,39	1,32	
CT/HDL-c	CONTROL	240	<b>3,95</b>	1,05	0,07	<b>0,03</b>
	CASO	135	3,46	2,13	0,18	
LDL-c/HDL-c	CONTROL	234	<b>2,38</b>	0,75	0,05	<b>&lt;0,001</b>
	CASO	133	1,90	1,34	0,12	

**Tabla 27: Colesterol por Sexo y Grupo Clínico**

	SEXO	CONTROLES					CASOS				
		N	Media	Desv. típ.	Error típ. media	p	N	Media	Desv. típ.	Error típ. media	p
CT	MUJER	104	<b>220,59</b>	37,55	3,68	0,05	36	190,36	36,19	6,03	0,196
	VARON	174	207,79	35,63	2,7		107	181,06	37,52	3,63	
LDL-c	MUJER	90	130,13	32,57	3,43	0,498	33	105,58	33,85	5,89	0,211
	VARON	143	127,29	30,32	2,54		100	98,09	28,14	2,81	
HDL-c	MUJER	91	<b>62,81</b>	14,94	1,57	<b>&lt;0,001</b>	33	<b>63,21</b>	15,39	2,68	<b>0,031</b>
	VARON	148	52,16	13,16	1,08		102	56,59	15,12	1,5	
CT/HDL-c	MUJER	91	3,64	0,95	0,1	<b>&lt;0,001</b>	33	3,2	0,84	0,15	0,413
	VARON	148	<b>4,15</b>	1,06	0,09		102	3,55	2,41	0,24	
LDL-c/HDL-c	MUJER	90	2,15	0,66	0,07	<b>&lt;0,001</b>	33	1,76	0,66	0,12	0,489
	VARON	143	<b>2,54</b>	0,77	0,06		100	1,95	1,49	0,15	

#### 4.1.2.4. *Tabaquismo*

La proporción de fumadores actuales fue superior pero no de forma significativa en el grupo de los controles (13,10%) respecto al de los casos (11,20%). Al comparar la proporción entre los que nunca han sido fumadores y los que alguna vez lo han sido (que incluye a los fumadores actuales y a los exfumadores), el porcentaje de los que alguna vez han sido fumadores fue significativamente superior en el grupo de casos. **Tabla 28**

**Tabla 28: Tabaquismo por Grupo Clínico**

	Controles		Casos		p
<b>NO Fumador actual</b>	233	86,94%	127	88,81%	0.584
<b>Fumador actual</b>	35	13,06%	16	11,19%	
<b>Nunca fumador</b>	183	68,28%	54	37,76%	<b>0.000</b>
<b>Alguna vez fumador</b>	85	31,72%	89	62,24%	

Al comparar el tipo de fumador entre los dos grupos, hay una proporción significativamente superior de no fumadores (que no fuman actualmente y no han fumado nunca) en los controles, así como es significativamente superior el porcentaje de exfumadores en los casos. Al hacer la comparación por sexos, fue significativamente superior el porcentaje de mujeres no fumadoras tanto en los casos como en los controles, así como la proporción de exfumadores fue significativamente superior en los varones en ambos grupos. El porcentaje de fumadores actuales fue por tanto superior en los varones de ambos grupos.

Los fumadores pasivos fueron significativamente superiores en los casos y las mujeres. **Gráfico 24, Tabla 29, Tabla 30**

Gráfico 24: Tipo de fumador por Grupo Clínico

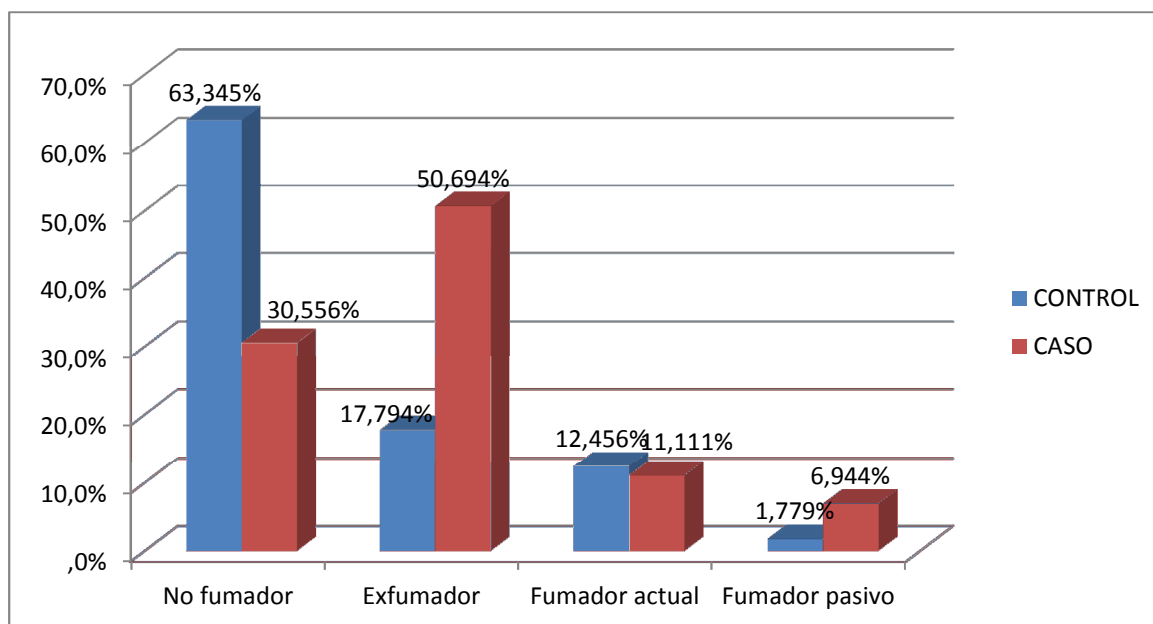


Tabla 29: Tipo de fumador por Grupo Clínico

	CONTROLES		CASOS		p
	N	%	N	%	
<b>No fumador</b>	178	66,4%	44	30,8%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Ex-fumador</b>	50	18,7%	73	51,0%	
<b>Fumador actual</b>	35	13,1%	16	11,2%	
<b>Pasivo</b>	5	1,9%	10	7,0%	

Tabla 30: Tipo de fumador por sexo y Grupo Clínico

	CONTROL				CASOS				p
	MUJER		VARON		MUJER		VARON		
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>No fumador</b>	95	96.0%	82	48.8%	23	63.9%	21	19.6%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Exfumador</b>	1	1.0%	49	29.2%	4	11.1%	69	64.5%	
<b>Fumador actual</b>	0	.0%	35	20.8%	1	2.8%	15	14.0%	
<b>Fumador pasivo</b>	3	3.0%	2	1.2%	8	22.2%	2	1.9%	

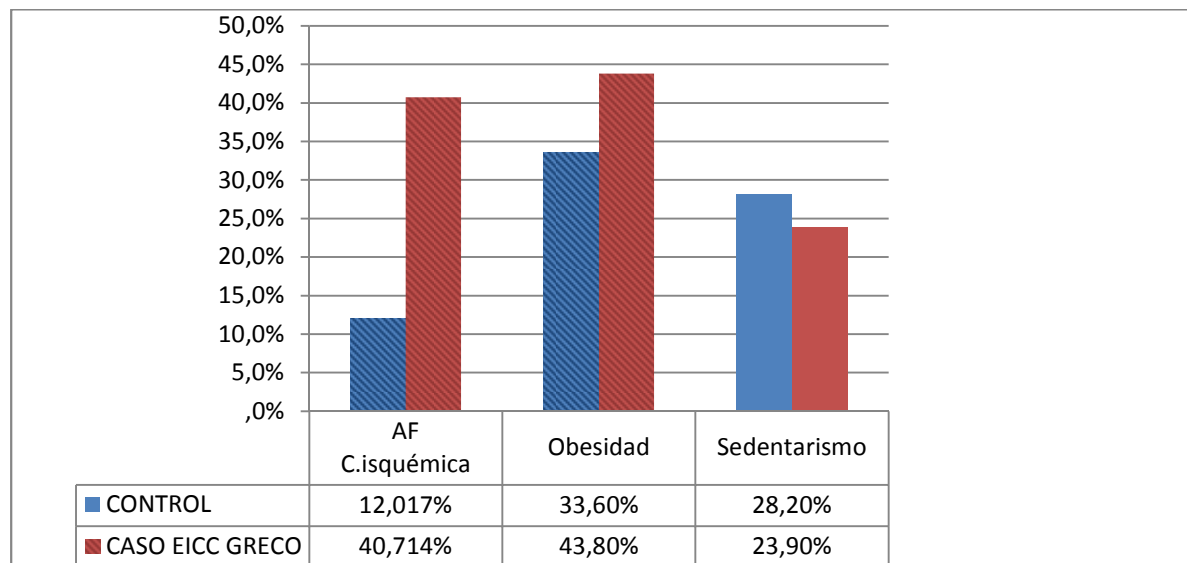
#### 4.1.3. Factores de riesgo cardiovascular predisponentes:

Se consideran factores de riesgo predisponentes los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, la obesidad y el sedentarismo además de la raza, la menopausia y los factores psicosociales de los que no tenemos datos recogidos.

La proporción de pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y de obesos fueron significativamente superiores en los casos.

La proporción de pacientes sedentarios fue mayor pero no significativamente en los controles. **Gráfico 25**

**Gráfico 25: Distribución de factores de riesgo cardiovascular predisponentes por Grupo Clínico**



**4.1.3.1. Obesidad. Índice de masa corporal (IMC):**

Aunque la proporción de obesos fue significativamente superior en los casos, la distribución del IMC entre el grupo de casos y controles es semejante no habiendo una diferencia significativa entre las medias del IMC. [Tabla 31](#), [Tabla 32](#),

[Gráfico 26](#).

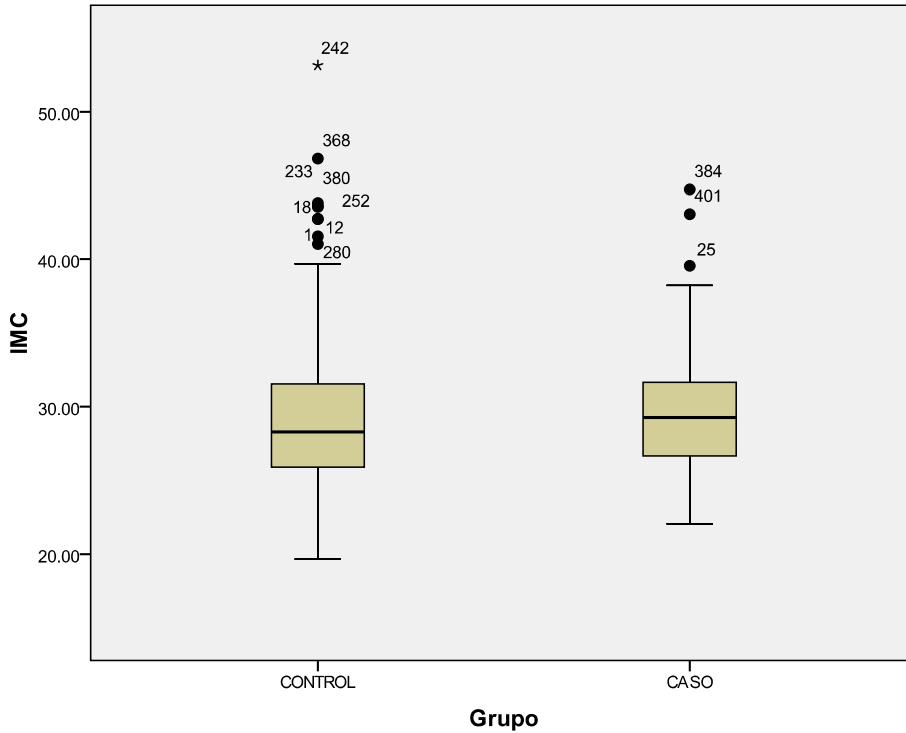
**Tabla 31: Obesidad por Grupo Clínico**

		CONTROLES		CASOS		p
		N	%	N	%	
Obesidad s/n	NO	184	66.4%	77	56.2%	<b>0,043</b>
	SI	93	33.6%	60	43.8%	

**Tabla 32: IMC por Grupo clínico**

	Grupo Clínico	N	Media	Desv. Estandariz.	Error Estandariz Media	p
IMC	CONTROL	277	29,1716	4,80726	,28884	0,353
	CASOS	137	29,6177	4,13570	,35334	

Gráfico 26: IMC por Grupo Clínico



Si comparamos el IMC categorizado en normopeso, sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida por sexo entre el grupo de casos y controles, se mantiene la mayor proporción de obesos en el grupo de casos, de obesidad mórbida en el grupo control y de sobrepeso en las mujeres del grupo control, pero sin diferencias significativas [Tabla 33](#)

Tabla 33: Normopeso, sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida por sexo y grupo clínico

		CONTROL		CASOS		p
		Count	Column N %	Count	Column N %	
Varones	Normopeso	72	41,6%	32	31,7%	0,158
	Sobrepeso	51	29,5%	30	29,7%	
	Obesidad	48	27,7%	39	38,6%	
	Obesidad Mórbida	2	1,2%	0	,0%	
Mujeres	Normopeso	11	10,6%	4	11,1%	0,241
	Sobrepeso	50	48,1%	11	30,6%	
	Obesidad	36	34,6%	19	52,8%	
	Obesidad Mórbida	7	6,7%	2	5,6%	

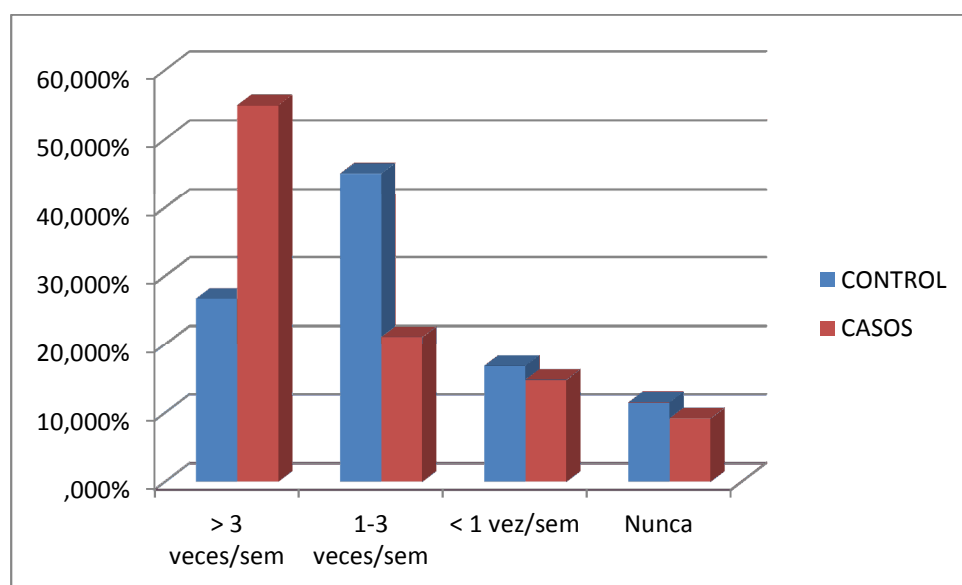
#### 4.1.3.2. Ejercicio físico:

La proporción de casos que reconocían practicar ejercicio no fue significativamente superior a la del grupo de controles (un 90,8% en los casos frente a un 88,5% de los controles). Sí encontramos diferencias significativas al comparar la frecuencia en la práctica de ejercicio físico entre ambos grupos. La proporción de pacientes que reconocían practicar ejercicio más de 3 veces por semana en el grupo de casos fue significativamente superior a la de los controles, mientras que la práctica moderada, entre 1 y 3 veces por semana era mayor en el grupo de controles. [Tabla 34](#), [Gráfico 27](#).

**Tabla 34: Frecuencia de ejercicio físico por grupo clínico**

	CONTROL		CASOS		p	
	N	%	N	%		
<b>Practica ejercicio físico</b>	<b>&gt; 3 veces/sem</b>	70	26,7%	78	54,9%	<b>&lt;0,001</b>
	<b>1-3 veces/sem</b>	118	45,0%	30	21,1%	
	<b>&lt; 1 vez/sem</b>	44	16,8%	21	14,8%	
	<b>Nunca</b>	30	11,5%	13	9,2%	

**Gráfico 27**



Al categorizar la variable de frecuencia en la práctica de ejercicio y considerar como sedentarios aquellos que realizaban ejercicio físico menos de una vez por semana y como no sedentarios aquellos que reconocían practicarlo al menos 1 vez por semana, fue superior pero no de forma significativa la proporción de sedentarios en el grupo de controles. [Tabla 35](#)

**Tabla 35: Sedentarismo por grupo**

		CONTROL	CASOS	p
Sedentarismo	NO	71,8%	76,1%	0,351
	SI	28,2%	23,9%	

#### 4.1.3.3. Antecedentes familiares y personales de enfermedad cardiovascular:

El 40,7% de los sujetos del grupo de casos tenía antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, frente aun 12% en el grupo control. [Tabla 36](#).

**Tabla 36: Antecedentes familiares de cardiopatía isquémica por grupo clínico**

		CONTROL		CASOS		p
		N	%	N	%	
Antecedentes familiares de Cardiopatía isquémica	NO	205	88,0%	83	59,3%	<0,001
	SI	28	12,0%	57	40,7%	

Del grupo de pacientes con diagnóstico de enfermedad isquémica crónica, el 45,4 % había sufrido previamente un infarto agudo de miocardio (IAM) y el 56,4% había sufrido una angina [Tabla 37](#).

**Tabla 37: Antecedentes personales de enfermedad isquémica crónica**

		CASOS	
		Count	Column N %
Tipo de evento previo	ANGOR	77	54,6%
	INFARTO	64	45,4%

#### 4.1.4. Factores de riesgo cardiovascular condicionales:

Se consideran factores de riesgo condicionales los Triglicéridos elevados, las LDL pequeñas y densas la homocisteína elevada, la lipoproteína (a) elevada, los factores trombogénicos y los marcadores de inflamación. Solo disponemos de la trigliceridemia y los niveles de marcadores inflamatorios en el presente estudio. El análisis de los marcadores inflamatorios se desarrollará en el punto 4.2.3.

##### 4.1.4.1. Hipertrigliceridemia:

No se evidencian diferencias significativas en la proporción de pacientes con hipertrigliceridemia ni en la media de triglicéridos en sangre entre ambos grupos clínicos. [Tabla 38](#), [Tabla 39](#)

**Tabla 38**

	Grupo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
<b>Trigliceridemia</b>	CONTROLES	268	134,38	77,271	4,720	0,72
	CASO	143	131,36	88,626	7,411	

**Tabla 39**

		CONTROLES		CASOS		p
		N	%	N	%	
<b>Rango Triglicéridos</b>	<150	122	65,2%	69	63,3%	0,837
	150-200	32	17,1%	23	21,1%	
	>200	28	15,0%	14	12,8%	

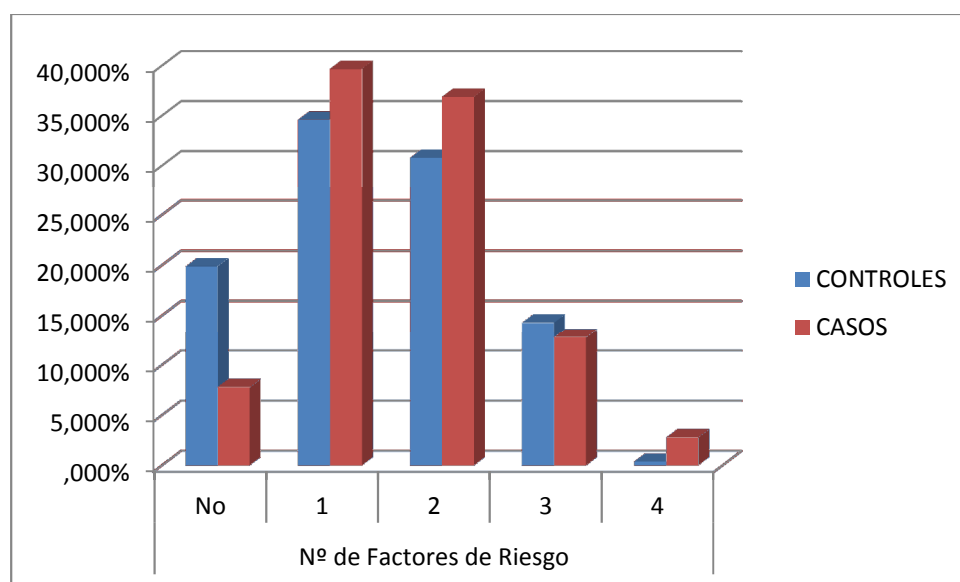
#### 4.1.5. Número de factores de riesgo cardiovascular:

Existe una proporción significativamente superior de personas sin factores de riesgo cardiovascular en el grupo control y una proporción significativamente superior de individuos con 1, 2 ó 4 factores de riesgo cardiovascular en los casos; sin embargo es superior la proporción de personas con 3 factores de riesgo cardiovascular en el grupo control [Tabla 40](#), [Gráfico 28](#)

**Tabla 40: Número de factores de riesgo por grupo clínico**

		CONTROLES		CASOS		p
		N	%	N	%	
Número de Factores de Riesgo	No Factores de riesgo	53	19,9%	11	7,8%	<b>0,005</b>
	1 Factor de riesgo	92	34,6%	56	39,7%	
	2 Factores de riesgo	82	30,8%	52	36,9%	
	3 Factores de riesgo	38	14,3%	18	12,8%	
	4 Factores de riesgo	1	,4%	4	2,8%	

**Gráfico 28**



#### 4.1.6. Alcohol:

La proporción de consumidores de alcohol fue superior en los casos que en los controles pero no de forma significativa [Tabla 41](#).

**Tabla 41: Proporción de consumidores de alcohol por grupo clínico**

		CONTROL		CASOS		p
		Count	Column N %	Count	Column N %	
Consumo alcohol s/n	NO	190	70,6%	90	64,3%	0,190
	SI	79	29,4%	50	35,7%	

No hay diferencias significativas entre ambos grupos en la media de consumo de unidades estándar de bebida (UBE) [Tabla 42](#).

**Tabla 42: Medias de UBE por grupo clínico**

	Grupo Clínico	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p
<b>Unidades de Bebida Standard</b>	CONTROLES	279	3,1935	7,88714	,47219	0,299
	CASOS	144	4,0521	8,33975	,69498	

#### 4.1.7. Síndrome metabólico:

Según los criterios de la ATP III revisados en 2004 y los criterios de la JIS en 2009, se diagnostica el Síndrome metabólico cuando se cumplen al menos 3 de los 5 criterios siguientes:

- 1) Obesidad abdominal definida como circunferencia abdominal >88 cm en mujeres y > 102 cm en varones.
- 2) Triglicéridos  $\geq$ 150 mg/dl
- 3) Colesterol HDL <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres
- 4) Glucemia basal  $\geq$  100 mg/dl (incluyendo Diabéticos)
- 5) Presión arterial sistólica  $\geq$ 130 mg/dl y/o presión arterial diastólica  $\geq$ 85 mmHg

Al no disponer de la circunferencia abdominal en nuestro estudio, sustituimos este criterio por un IMC superior a 28,8 kg/m<sup>2</sup>, equivalente a una circunferencia abdominal de 102cm según diversos estudios[148, 149].

La proporción de pacientes con síndrome metabólico no difirió estadísticamente entre el grupo de casos y controles, y tampoco entre las mujeres y varones de ambos grupos. [Tabla 43](#),

**Tabla 44**

**Tabla 43: Síndrome Metabólico por Grupo Clínico**

		CONTROL		CASO		p
		N	%	N	%	
Síndrome Metabólico	NO	193	74,52%	101	73,19%	0,774
	SI	66	25,48%	37	26,81%	

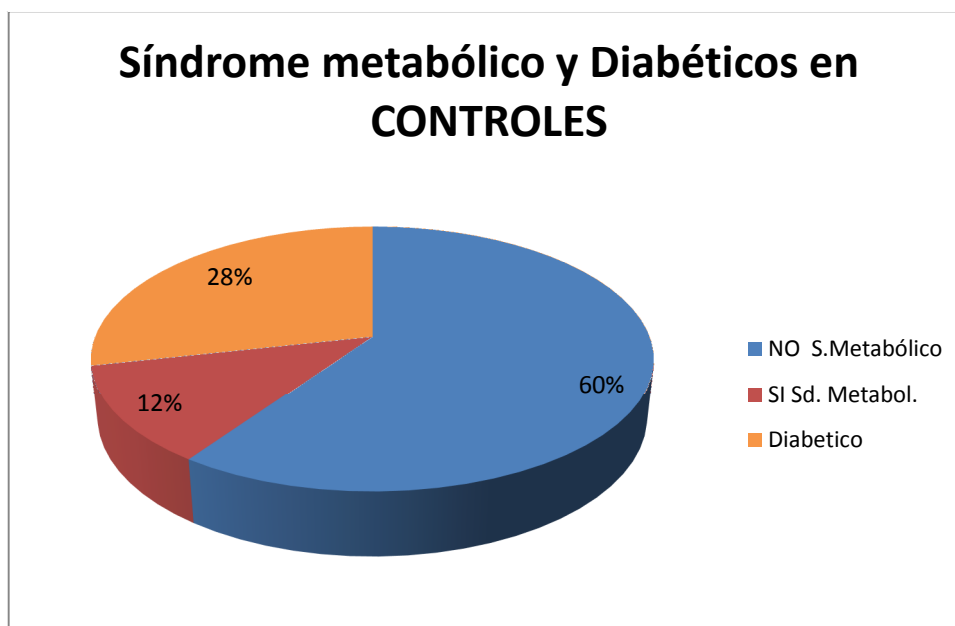
**Tabla 44: Síndrome Metabólico por sexo y Grupo Clínico**

	Síndrome Metabólico	Mujer		Varón		Total		p
		N	%	N	%	N	%	
CONTROL	NO	69	71,9%	123	75,9%	192	74,42%	0,47
	SI	27	28,1%	39	24,1%	66	25,58%	

<b>CASOS</b>	NO	25	67,6%	76	75,2%	101	73,19%	0,37
	SI	12	32,4%	25	24,8%	37	26,81%	

Los últimos criterios de la OMS de 2010 proponen el concepto de síndrome metabólico premórbido, excluyendo a los diabéticos y pacientes con evento previo cardiovascular. El porcentaje de Síndrome metabólico premórbido en nuestra muestra fue del 12%. [Gráfico 29](#), [Tabla 45](#)

**Gráfico 29: Síndrome metabólico premórbido**



**Tabla 45: Síndrome metabólico premórbido**

		CONTROLES	
		N	N %
<b>Sd metabólico excluido diabéticos</b>	no	154	59,0%
	si	33	<b>12,6%</b>
	Diabético	74	28,4%

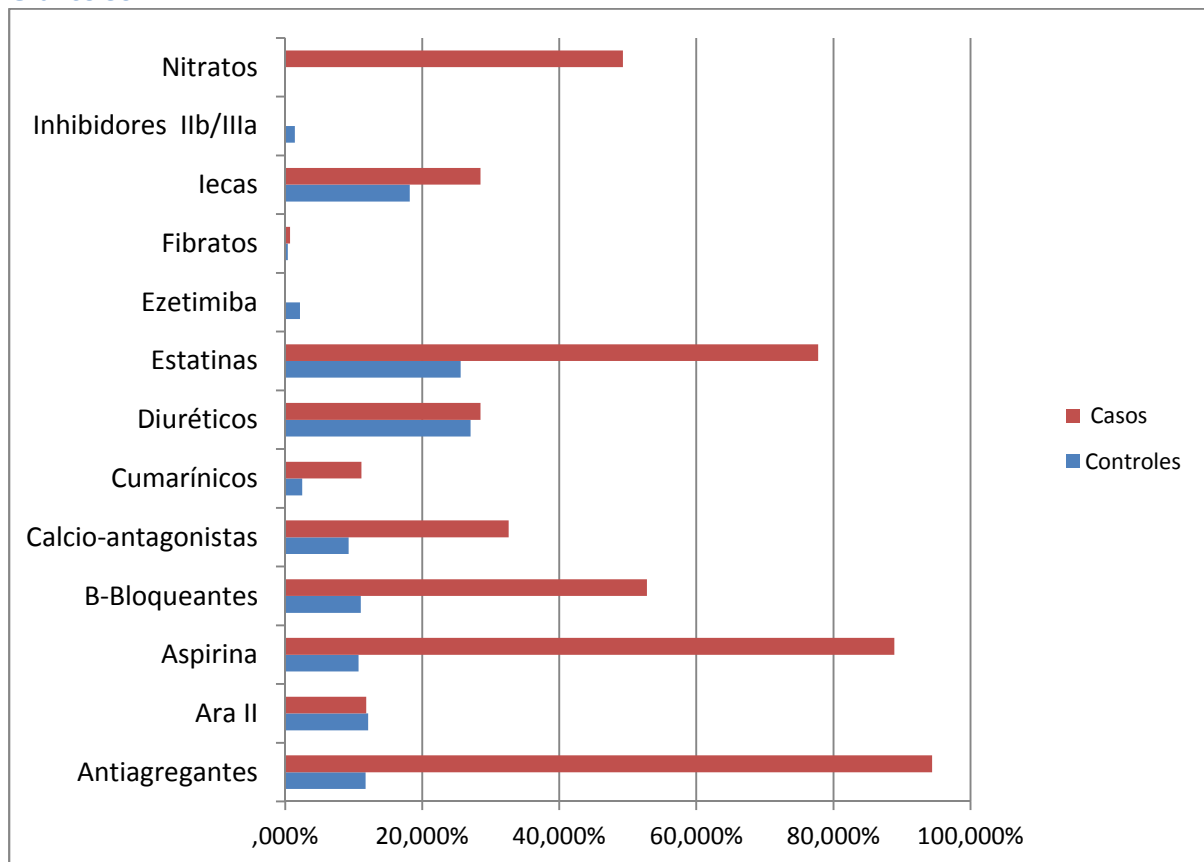
#### 4.1.8. Medicación cardiovascular:

El 100% de los pacientes del grupo de casos y un 65,9 % de los controles esta tratado con medicación cardiovascular [Tabla 46](#), [Gráfico 30](#).

**Tabla 46: Medicación cardiovascular por grupo clínico**

		CONTROLES	CASOS	Total	
Medicación Cardiovascular?	NO	N	95	0	95
		% del Grupo Clínico	34,1%	,0%	22,5%
		% del Total	22,5%	,0%	22,5%
	SI	N	184	144	328
		% del Grupo Clínico	65,9%	100,0%	77,5%
		% del Total	43,5%	34,0%	77,5%
Total	N	279	144	423	
	% del Grupo Clínico	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del Total	66,0%	34,0%	100,0%	

**Gráfico 30**



## 4.2. Análisis de la muestra

### 4.2.1. Control de los factores de riesgo:

#### 4.2.1.1. Valores de tensión arterial según clasificación de la Guía Europea (2007):

Los valores de presión arterial sistólica (PAS) categorizados según los intervalos establecidos por la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) [195] no resultaron ser significativamente distintos entre el grupo de casos y los controles, ni entre ambos sexos, de forma global ni por grupo clínico. [Tabla 47](#), [Tabla 48](#)

**Tabla 47: Categorías de control PAS por Grupo Clínico y Sexo**

	CONTROL		CASO		p	MUJER		VARON		p
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Optima (PAS<120)	116	42.2%	67	47.5%	0,30	59	42,1%	124	45,1%	0,57
Normal (PAS 120-129)	13	4.7%	5	3.5%	0,57	6	4,3%	11	4,0%	0,89
Normal- Alta (PAS 130-139)	86	31.3%	37	26.2%	0,29	40	28,6%	83	30,2%	0,73
Grado I (PAS 140-159)	54	19.6%	24	17.0%	0,52	33	23,6%	45	16,4%	0,08
Grado II o mayor (PAS>160)	6	2.2%	8	5.7%	0,06	2	1,4%	12	4,4%	0,12 a

**Tabla 48: Categorías de control de la PAS según Sexo por Grupo Clínico**

	CONTROLES					CASOS				
	MUJER		VARON		p	MUJER		VARON		p
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Optima (PAS<120)	43	41,7%	73	42,7%	0,88	16	43,2%	51	49,0%	0,54
Normal (PAS 120-129)	5	4,9%	7	4,1%	0,77a	1	2,7%	4	3,8%	0,75a
Normal- Alta (PAS 130-139)	28	27,2%	58	33,9%	0,24	12	32,4%	25	24,0%	0,32
Grado I (PAS 140-159)	26	25,2%	28	16,4%	0,07	7	18,9%	17	16,3%	0,72
Grado II o mayor (PAS>160)	1	1,0%	5	2,9%	0,28a	1	2,7%	7	6,7%	0,36a

a. Más del 20% de las casillas de esta subtabla esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

#### 4.2.1.2. Control del colesterol según clasificación del ATP III:

Se encontraron diferencias significativas en cuanto al grado de control de los valores de CT y LDL-c según la clasificación prevista por el ATP III.

El 50,4% de los casos frente al 18,8% de los controles presentó un LDL-c <100, en el nivel óptimo según la clasificación del ATP III, y en el 12,4 % de los controles en comparación con el 2,3% de los casos se encontraron niveles altos de LDL (160-189 mg/dl).

De igual modo el nivel de CT deseable (< 200 mg/dl) se encontró en el 69,9% de los casos y en el 39,1% de los controles, mientras que el 24,4% de los controles presentó un CT alto (>240 mg/dl) en comparación con el 5,6% de los casos.

No se encontraron diferencias significativas en los niveles de HDL-c entre ambos grupos. **Tabla 49**

**Tabla 49: Categorías de control de colesterol de la ATP III por Grupo Clínico**

		CONTROLES		CASOS		p
		N	%	N	%	
Colesterol LDL	Óptimo (<= 99,99)	44	18.8%	67	50.4%	<b>&lt;0,001</b>
	Perioptimo (100,00 - 129,99)	86	36.8%	46	34.6%	0,68
	Borderline alto (130,00 - 159,99)	68	29.1%	15	11.3%	<b>&lt;0,001</b>
	Alto (160,00 - 189,99)	29	12.4%	3	2.3%	<b>0,01</b>
	Muy Alto (190,00+)	7	3.0%	2	1.5%	<b>&lt;0,001</b>
Colesterol Total	Deseable (<= 199,99)	109	39.1%	100	69.9%	<b>&lt;0,001</b>
	Borderline Alto (200,00 - 239,99)	102	36.6%	35	24.5%	<b>0,012</b>
	Alto (240,00+)	68	24.4%	8	5.6%	<b>&lt;0,001</b>
Colesterol HDL	Bajo (<= 39,99)	26	10.8%	9	6.7%	0,183
	(40,00 - 59,99)	125	52.1%	68	50.4%	0,750
	Alto (60,00+)	89	37.1%	58	43.0%	0,263

#### 4.2.2. Riesgo cardiovascular:

Aunque las escalas de prevención primaria (Framingham D'Agostino, Framingham de Wilson, Framingham para eventos duros, REGICOR y REGICOR para eventos duros, DORICA y SCORE) están indicadas para la estimación del riesgo en sujetos sin evento cardiovascular previo y las de prevención secundaria (Framingham D'Agostino para eventos subsecuentes) en sujetos con eventos previos; se valoró el riesgo cardiovascular tanto con las escalas de prevención primaria como de prevención secundaria a los dos grupos clínicos para comparar ambas estimaciones.

Se encontraron niveles de riesgo cardiovascular significativamente superiores en el grupo de controles, calculado por las escalas de estimación de riesgo cardiovascular en prevención primaria, y también con las de prevención secundaria aunque no de forma significativa. [Tabla 50](#)

Tabla 50: Riesgo cardiovascular por Grupo Clínico

	Grupo	N	Mediana	Rango promedio	p
Framingham Agostino	CONTROL	220	<b>18,4647</b>	<b>185,13</b>	<b>0,01</b>
	CASO	129	17,6441	157,73	
	Total	349	18,2522		
Framingham Wilson	CONTROL	221	11,3231	183,81	0,08
	CASO	131	9,8539	164,16	
	Total	352	10,5560		
Framingham Hard Events	CONTROL	221	<b>6,3655</b>	<b>185,81</b>	<b>0,03</b>
	CASO	131	5,3455	160,80	
	Total	352	5,9777		
Regicor	CONTROL	221	<b>3,4401</b>	<b>185,45</b>	<b>0,03</b>
	CASO	131	2,8413	161,39	
	Total	352	3,0934		
Regicord Hard Events	CONTROL	221	<b>2,5655</b>	<b>189,10</b>	<b>0,00</b>
	CASO	131	1,9392	155,24	
	Total	352	2,3244		
Dorica	CONTROL	221	<b>9,0495</b>	<b>184,99</b>	<b>0,04</b>
	CASO	131	7,6110	162,17	
	Total	352	8,3214		
Score (excl. Diabéticos)	CONTROL	190	4,0706	151,52	0,17
	CASO	102	3,5652	137,14	
	Total	292	3,9159		
Riesgo de CHD subsiguiente a 2a	CONTROL	230	7,7642	189,20	0,11
	CASO	134	7,3595	171,00	
	Total	364	7,6860		
Riesgo de CHD subsiguiente a 4a	CONTROL	230	14,9832	189,03	0,12
	CASO	134	14,2323	171,29	
	Total	364	14,7466		

Al categorizar la muestra según los intervalos de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto, se encontró una proporción significativamente mayor de sujetos de bajo riesgo en los casos y de riesgo moderado en los controles según la escala de Framingham para eventos duros, y una proporción significativamente superior de sujetos de alto riesgo en los controles por la escala de DORICA, y en los casos por SCORE. Según la estimación del riesgo para eventos subsecuentes se detectó una proporción significativamente superior de pacientes clasificados como alto riesgo en los controles en la estimación a 4 años. [Tabla 51](#)

Tabla 51: Riesgo cardiovascular categorizado por Grupo Clínico

		CONTROL		CASOS		p
		N	%	N	%	
Fram Agostino (categorizada)	Bajo <15,00	75	34.1%	54	41.9%	0,147
	Moderado 15,00 - 19,99	37	16.8%	21	16.3%	0,896
	Alto 20,00 - 29,99	40	18.2%	26	20.2%	0,650
	Muy Alto 30,00+	68	30.9%	28	21.7%	0,063
Framingham Hard events (categorizada)	<b>Bajo &lt;15,00</b>	<b>182</b>	<b>82.4%</b>	<b>120</b>	<b>91.6%</b>	<b>0,016</b>
	<b>Moderado 15,00 - 19,99</b>	<b>21</b>	<b>9.5%</b>	<b>4</b>	<b>3.1%</b>	<b>0,023</b>
	Alto 20,00 - 29,99	12	5.4%	5	3.8%	0,495
	Muy Alto 30,00+	6	2.7%	2	1.5%	0,085
Regicor Hard events (categorizada)	Bajo <15,00	217	98.2%	129	98.5%	0,843
	Moderado 15,00 - 19,99	1	.5%	1	.8%	0,708
	Alto 20,00 - 29,99	3	1.4%	1	.8%	0,611
	Muy Alto 30,00+	0	.0%	0	.0%	0,085
Framingham Wilson (categorizada)	Bajo <15,00	137	62.0%	93	71.0%	0,086
	Moderado 15,00 - 19,99	25	11.3%	15	11.5%	0,969
	Alto 20,00 - 29,99	40	18.1%	18	13.7%	0,287
	Muy Alto 30,00+	19	8.6%	5	3.8%	0,085
REGICOR (categorizada)	Bajo <15,00	211	95.5%	129	98.5%	0,314
	Moderado 15,00 - 19,99	6	2.7%	1	.8%	0,205
	Alto 20,00 - 29,99	2	.9%	1	.8%	0,889
	Muy Alto 30,00+	2	.9%	0	.0%	0,085
DORICA (categorizada)	Bajo	59	26.7%	47	35.9%	0,080
	Ligero	60	27.1%	36	27.5%	1,000
	Moderado	58	26.2%	35	26.7%	0,975
	<b>Alto</b>	<b>38</b>	<b>17.2%</b>	<b>11</b>	<b>8.4%</b>	<b>0,019</b>
	Muy alto	6	2.7%	2	1.5%	0,470
SCORE (categorizada)	Bajo <4,	92	48.4%	56	54.9%	0,291
	Moderado 4 - 4,9	26	13.7%	7	6.9%	0,079
	<b>Alto 5, - 7,9</b>	<b>25</b>	<b>13.2%</b>	<b>23</b>	<b>22.5%</b>	<b>0,039</b>
	Muy Alto 8,0+	47	24.7%	16	15.7%	0,073
Framingham CHD subsiguiente (2 años) (categorizada)	Bajo <15,00	226	98,3%	133	99,3%	0,656 <sup>a</sup>
	Moderado 15,00 - 19,99	4	1,7%	0	,0%	0,301 <sup>a</sup>
	Alto 20,00 - 29,99	0	,0%	0	,0%	-
	Muy Alto 30,00+	0	,0%	1	,7%	0,368 <sup>a</sup>
Framingham CHD subsiguiente (4 años) (categorizada)	Bajo <15,00	115	50,0%	74	55,2%	0,336
	Moderado 15,00 - 19,99	65	28,3%	47	35,1%	0,631
	<b>Alto 20,00 - 29,99</b>	<b>49</b>	<b>21,3%</b>	<b>12</b>	<b>9,0%</b>	<b>0,002</b>
	Muy Alto 30,00+	1	,4%	1	,7%	1,000 <sup>a</sup>

a. Más de un 20% de las celdas en la subtabla tiene valores esperados menor de 5. Se aplica Test exacto de Fisher

También se encontraron diferencias significativas en la clasificación de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto entre las diversas escalas tanto de los casos como de los controles.

Por ejemplo, la escala de REGICOR clasifica a más del 95% de la población como bajo riesgo tanto en casos como en controles, mientras que la escala de Framingham de Agostino clasifica como bajo riesgo al 34,1% de los casos y 41,9% de los controles; y la escala de REGICOR prácticamente no clasifica a ningún paciente como muy alto riesgo (0 - 0'9%), mientras que la de Framingham de Agostino lo hace entre el 20 y 30% de la población. [Tabla 52](#)

**Tabla 52: Clasificación por nivel de riesgo cardiovascular de las distintas escalas por Grupo**

		CONTROL	CASO			CONTROL	CASO
<b>Bajo</b>	Fram Agostino	34,1%	41,9%	<b>Alto</b>	Fram Agostino	18,2%	20,2%
	Fram. Wilson	62,0%	71,0%		Fram. Wilson	18,1%	13,7%
	Regicor	95,5%	98,5%		Regicor	0,9%	0,8%
	Fram. Hard events	82,4%	91,6%		Fram. Hard events	5,4%	3,8%
	Regicor Hard events	98,2%	98,5%		Regicor Hard events	1,4%	0,8%
	Score	48,4%	54,9%		Score	13,2%	22,5%
	Dorica	26,7%	35,9%		Dorica	17,2%	8,4%
	Fram subsec 2 años	98,3%	99,3%		Fram subsec 2 años	0,0%	0,0%
	Fram subsec 4 años	50,0%	55,2%		Fram subsec 4 años	21,3%	9,0%
<b>Ligero</b>	Dorica	27,1%	27,5%	<b>Muy Alto</b>	Fram Agostino	30,9%	21,7%
<b>Moderado</b>	Fram Agostino	16,8%	16,3%		Fram. Wilson	8,6%	3,8%
	Fram. Wilson	11,3%	11,5%		Regicor	0,9%	0,0%
	Regicor	2,7%	0,8%		Fram. Hard events	2,7%	1,5%
	Fram. Hard events	9,5%	3,1%		Regicor Hard events	0,0%	0,0%
	Regicor Hard events	0,5%	0,8%		Score	24,7%	15,7%
	Score	13,7%	6,9%		Dorica	2,7%	1,5%
	Dorica	26,2%	26,7%		Fram subsec 2 años	0,0%	0,7%
	Fram subsec 2 años	1,7%	,0%		Fram subsec 4 años	0,4%	0,7%
	Fram subsec 4 años	28,3%	35,1%				

Aunque las diferentes escalas clasificaron de forma significativamente distinta el nivel de riesgo de los pacientes, se evidenciaron índices de correlación fuerte entre el riesgo estimado por las diferentes escalas. **Tabla 1**

**Tabla 53: Correlaciones de Spearman entre escalas de RCV**

Correlaciones Rho de Spearman							
		Dorica	Score	Fr. Agostino	Fr. Hard Events	Regicord d Hard Events	Fr. Wilson
<b>Dorica</b>	Coef.	1,000	<b>,179*</b>	<b>,706**</b>	<b>,856**</b>	<b>,879**</b>	<b>,927**</b>
	Sig.	.	,025	,000	,000	,000	,000
	N	221	155	220	221	221	221
<b>Score (excl. Diabéticos)</b>	Coef.	<b>,179*</b>	1,000	<b>,691**</b>	<b>,427**</b>	<b>,366**</b>	<b>,273**</b>
	Sig.	,025	.	,000	,000	,000	,001
	N	155	190	154	155	155	155
<b>Framingham Agostino</b>	Coef.	<b>,706**</b>	<b>,691**</b>	1,000	<b>,867**</b>	<b>,786**</b>	<b>,762**</b>
	Sig.	,000	,000	.	,000	,000	,000
	N	220	154	220	220	220	220
<b>Framingham Hard Events</b>	Coef.	<b>,856**</b>	<b>,427**</b>	<b>,867**</b>	1,000	<b>,905**</b>	<b>,898**</b>
	Sig.	,000	,000	,000	.	,000	,000
	N	221	155	220	221	221	221
<b>Regicord Hard Events</b>	Coef.	<b>,879**</b>	<b>,366**</b>	<b>,786**</b>	<b>,905**</b>	1,000	<b>,773**</b>
	Sig.	,000	,000	,000	,000	.	,000
	N	221	155	220	221	221	221
<b>Framingham Wilson</b>	Coef.	<b>,927**</b>	<b>,273**</b>	<b>,762**</b>	<b>,898**</b>	<b>,773**</b>	1,000
	Sig.	,000	,001	,000	,000	,000	.
	N	221	155	220	221	221	221
*. La correlación es significativa al nivel 0,05 .							
**. La correlación es significativa al nivel 0,01 .							

### 4.2.3. Marcadores inflamatorios:

#### 4.2.3.1. Marcadores inflamatorios y Grupo:

El nivel de IL1b e IL 6 fue significativamente superior en los controles y la de IL5 fue significativamente mayor en los casos. [Tabla 54](#)

**Tabla 54: Marcadores inflamatorios por Grupo**

	Grupo	N	Mediana	Rango	p
PCR	CONTROL	261	1.12	194.44	0,61
	CASO	131	1.05	200.61	
	Total	392	1.085		
IFN-γ	CONTROL	281	0.57	213.48	0,82
	CASO	143	0.57	210.58	
	Total	424	0.57		
IL10	CONTROL	281	2.84	213.49	0,81
	CASO	143	2.84	210.56	
	Total	424	2.84		
IL13	CONTROL	281	0.56	205.37	0,12
	CASO	142	0.64	225.12	
	Total	423	0.56		
IL 1b	<b>CONTROL</b>	281	<b>0,8</b>	235.03	<b>&lt;0,01</b>
	<b>CASO</b>	143	<b>0,19</b>	168.22	
	Total	424	<b>0,2</b>		
IL2	CONTROL	281	0.96	211.95	0,90
	CASO	143	1.05	213.58	
	Total	424	0.96		
TNF-α	CONTROL	281	0.58	211.29	0,77
	CASO	143	0.65	214.88	
	Total	424	0.615		
IL6	<b>CONTROL</b>	281	<b>4.76</b>	221.04	<b>0,04</b>
	<b>CASO</b>	143	<b>1.49</b>	195.72	
	Total	424	<b>4.76</b>		
IL5	CONTROL	281	<b>1.09</b>	187.52	<b>&lt;0,01</b>
	<b>CASO</b>	144	<b>1.53</b>	262.71	
	Total	425	1.09		
IL4	CONTROL	281	0.58	220.18	0,09
	CASO	144	0.47	198.99	
	Total	425	0.58		
ICAM1	CONTROL	280	260.875	208.69	0,373
	CASO	144	256.185	219.90	
	Total	424	259.8075		
VCAM1	CONTROL	280	46.23	205.98	0,127
	CASO	144	48.58	225.17	
	Total	424	46.9		
Hsp60	CONTROL	279	29.83	211.99	0,907
	CASO	143	29.17	210.53	
	Total	422	29.455		

#### 4.2.3.2. Marcadores inflamatorios y Sexo:

Los niveles de ICAM1 y VCAM 1 fueron significativamente superiores en las mujeres, no encontrándose diferencias significativas en el resto de marcadores inflamatorios. Al comparar ambos grupos clínicos esta diferencia significativa se mantuvo en los controles pero sólo fue significativamente superior la mediana ICAM 1 en las mujeres de los casos. [Tabla 55,](#)

Tabla 56

Tabla 55: Marcadores inflamatorios por Sexo

Marcador inflamato	SEXO	N	Mediana	Rango promedio	p
PCR	MUJER	134	1.34	211.36	0,05
	VARON	257	0.98	187.99	
	Total	391	1.09		
IFN $\gamma$	MUJER	142	0.57	221.68	0,24
	VARON	281	0.5	207.11	
	Total	423	0.57		
IL10	MUJER	142	2.84	220.79	0,28
	VARON	281	2.84	207.56	
	Total	423	2.84		
IL13	MUJER	142	0.56	213.84	0,78
	VARON	280	0.56	210.31	
	Total	422	0.56		
IL 1b	MUJER	142	0.2	213.3	0,88
	VARON	281	0.2	211.34	
	Total	423	0.2		
IL2	MUJER	142	1.21	217.87	0,48
	VARON	281	0.96	209.03	
	Total	423	0.96		
TNF $\alpha$	MUJER	142	<b>0.65</b>	227.07	0,07
	VARON	281	<b>0.54</b>	204.39	
	Total	423	<b>0.61</b>		
IL6	MUJER	142	<b>4.76</b>	226.58	0,08
	VARON	281	<b>4.76</b>	204.63	
	Total	423	<b>4.76</b>		
IL5	MUJER	142	<b>0.965</b>	197.38	0,07
	VARON	282	<b>1.09</b>	220.11	
	Total	424	<b>1.09</b>		
IL4	MUJER	142	<b>0.58</b>	211.78	0,93
	VARON	282	<b>0.58</b>	212.86	
	Total	424	<b>0.58</b>		
ICAM1	MUJER	141	<b>278.04</b>	242.15	<0,01
	VARON	282	<b>251.76</b>	196.93	
	Total	423	<b>260.425</b>		
VCAM1	MUJER	141	<b>51.23</b>	238.28	<0,01
	VARON	282	<b>45.255</b>	198.86	
	Total	423	<b>46.91</b>		
Hsp60	MUJER	140	<b>28.85</b>	198.96	0,15
	VARON	281	<b>30.47</b>	217	
	Total	421	<b>29.64</b>		

Tabla 56: Marcadores inflamatorios por Sexo y Grupo

Marcador inflamatorio	SEXO	CONTROLES				CASOS			
		N	Mediana	Rango promedio	p	N	Mediana	Rango promedio	p
PCR	MUJER	99	1,28	137.77	0.221	35	1,37	75.49	0.084
	VARON	161	1,01	126.03		96	0,95	62.54	
	Total	260	1,13			131	1,05		
IFN $\gamma$	MUJER	105	0,57	146.26	0.352	37	0,57	75.65	0.531
	VARON	175	0,48	137.04		106	0,5	70.73	
	Total	280	0,57			143	0,57		
IL10	MUJER	105	2,84	145.34	0.419	37	2,84	76.50	0.439
	VARON	175	2,84	137.60		106	2,84	70.43	
	Total	280	2,84			143	2,84		
IL13	MUJER	105	0,56	141.67	0.85	37	0,64	73.96	0.671
	VARON	175	0,56	139.80		105	0,64	70.63	
	Total	280	0,56			142	0,64		
IL 1b	MUJER	105	0,38	130.72	0.111	37	0,2	80.11	0.155
	VARON	175	0,8	146.37		106	0,18	69.17	
	Total	280	0,8			143	0,19		
IL2	MUJER	105	0,99	142.88	0.701	37	1,32	75.77	0.517
	VARON	175	0,96	139.07		106	0,97	70.68	
	Total	280	0,96			143	1,05		
TNF $\alpha$	MUJER	105	0,65	152.56	0.051	37	0,65	74.91	0.618
	VARON	175	0,54	133.27		106	0,58	70.99	
	Total	280	0,58			143	0,65		
IL6	MUJER	105	4,76	145.87	0.384	37	5,09	79.77	0.177
	VARON	175	4,76	137.28		106	1,49	69.29	
	Total	280	4,76			143	1,49		
IL5	MUJER	105	0,74	131.12	0.126	37	1,53	72.62	0.983
	VARON	175	1,09	146.13		107	1,53	72.46	
	Total	280	1,09			144	1,53		
IL4	MUJER	105	0,58	136.90	0.559	37	0,54	74.82	0.689
	VARON	175	0,58	142.66		107	0,45	71.70	
	Total	280	0,58			144	0,47		
ICAM1	MUJER	104	<b>270,16</b>	156.86	<b>0.007</b>	37	<b>293,67</b>	88.45	<b>0.007</b>
	VARON	175	252,25	129.98		107	249,62	66.99	
	Total	279	260,94			144	256,19		
VCAM1	MUJER	104	<b>49,28</b>	158.39	<b>0.003</b>	37	53,86	83.30	0.068
	VARON	175	43,93	129.07		107	47,34	68.77	
	Total	279	46,54			144	48,58		
Hsp60	MUJER	104	28,8	129.31	0.102	36	29,01	70.58	0.812
	VARON	174	31,05	145.59		107	29,64	72.48	
	Total	278	29,95			143	29,17		

**4.2.3.3. Marcadores inflamatorios y Edad:**

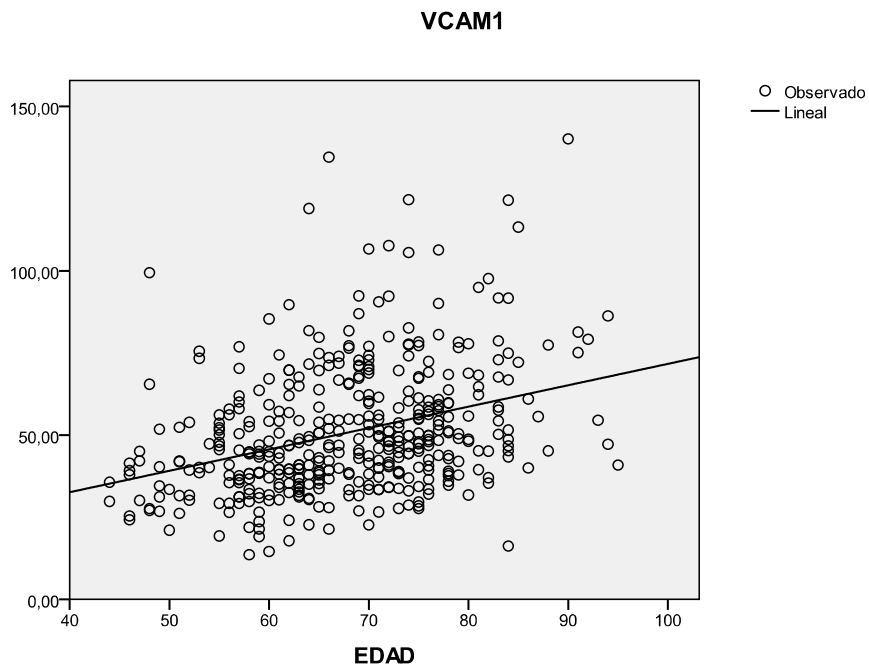
Se objetivaron correlaciones significativas entre la variable edad (años) y los niveles de los distintos marcadores inflamatorios, como la PCR, ICAM1, VCAM1 e IL6. La mayor correlación se alcanzó con los valores de VCAM1.

Tabla 57, Gráfico 31

Tabla 57: Índices de correlación entre edad y marcadores inflamatorios

Rho de Spearman		EDAD	Rho de Spearman		EDAD
<b>hs PCR&lt;10</b>	Coeficiente de correlación	<b>,133**</b>	<b>IL6</b>	Coeficiente de correlación	<b>,125*</b>
	Sig. (bilateral)	,009		Sig. (bilateral)	,010
	N	391		N	422
<b>IFN γ</b>	Coeficiente de correlación	,025	<b>IL5</b>	Coeficiente de correlación	-,046
	Sig. (bilateral)	,608		Sig. (bilateral)	,342
	N	422		N	423
<b>IL10</b>	Coeficiente de correlación	,023	<b>IL4</b>	Coeficiente de correlación	,010
	Sig. (bilateral)	,639		Sig. (bilateral)	,841
	N	422		N	423
<b>IL13</b>	Coeficiente de correlación	-,020	<b>ICAM1</b>	Coeficiente de correlación	<b>,160**</b>
	Sig. (bilateral)	,689		Sig. (bilateral)	,001
	N	421		N	422
<b>IL 1b</b>	Coeficiente de correlación	,058	<b>VCAM1</b>	Coeficiente de correlación	<b>,355**</b>
	Sig. (bilateral)	,236		Sig. (bilateral)	,000
	N	422		N	422
<b>IL2</b>	Coeficiente de correlación	,054	<b>Hsp60</b>	Coeficiente de correlación	,051
	Sig. (bilateral)	,267		Sig. (bilateral)	,296
	N	422		N	420
<b>TNFα</b>	Coeficiente de correlación	,073			
	Sig. (bilateral)	,132			
	N	422			

Gráfico 31



Al comparar el nivel de los distintos marcadores entre los quintiles de edad, se encontraron diferencias significativas entre los distintos intervalos de los niveles de IL6, ICAM 1 y VCAM1. [Gráfico 32, Tabla 58](#)

Gráfico 32: Marcadores inflamatorios por Edad (quintiles)

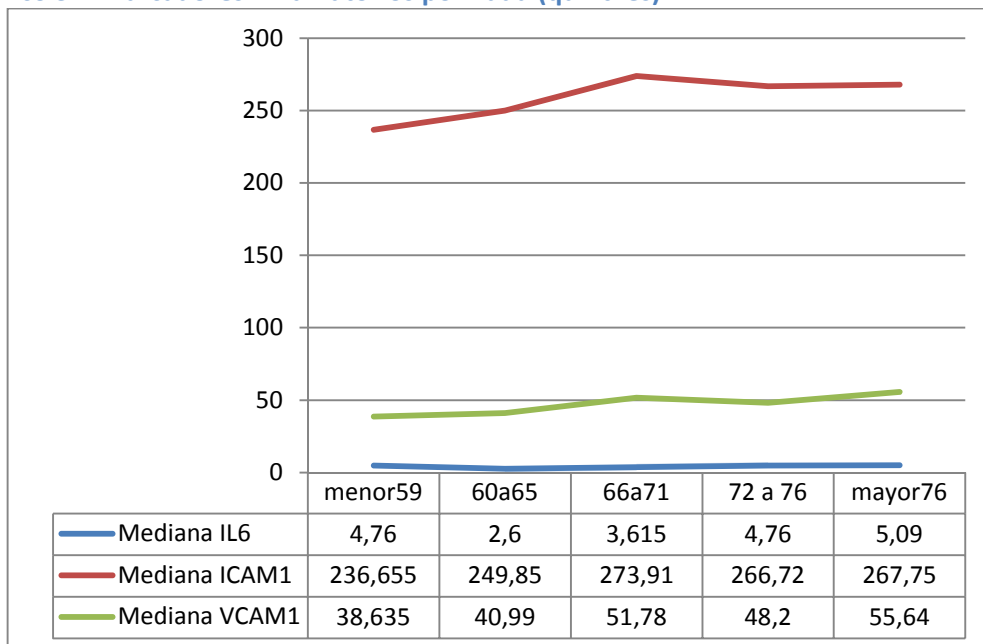


Tabla 58: Marcadores inflamatorios por Edad (quintiles)

	EDAD (agrupado)	N	Mediana	Rango promedio	p		EDAD (agrupado)	N	Mediana	Rango promedio	p	
<b>hs PCR&lt;10</b>	menor59	86	0,845	172,25	0,14	<b>IL6</b>	menor59	94	4,76	200,54	0,01	
	60a65	79	1,07	190,6			60a65	85	2,6	186,04		
	66a71	72	1,085	196,68			66a71	80	3,615	199,26		
	72 a 76	79	1,2	210,74			72 a 76	81	4,76	244,86		
	mayor76	75	1,37	212,74			mayor76	82	5,09	229,44		
	Total	391	1,08				Total	422	4,76			
<b>IFN <math>\gamma</math></b>	menor59	94	0,48	204,01	0,87	<b>IL5</b>	menor59	94	1,09	223,03	0,70	
	60a65	85	0,48	206,65			60a65	85	1,09	210,75		
	66a71	80	0,57	213,79			66a71	81	1,09	211,34		
	72 a 76	81	0,57	222,85			72 a 76	81	1,09	216,53		
	mayor76	82	0,57	211,66			mayor76	82	1,09	196,83		
	Total	422	0,57				Total	423	1,09			
<b>IL10</b>	menor59	94	2,84	211,56	0,83	<b>IL4</b>	menor59	94	0,58	209,73	1,00	
	60a65	85	2,84	201,54			60a65	85	0,58	211,54		
	66a71	80	2,84	207,66			66a71	81	0,58	215,96		
	72 a 76	81	2,84	223,35			72 a 76	81	0,58	209,41		
	mayor76	82	2,84	213,8			mayor76	82	0,58	213,73		
	Total	422	2,84				Total	423	0,58			
<b>IL13</b>	menor59	94	0,56	207,94	0,60	<b>ICAM1</b>	menor59	94	236,655	178,43	0,01	
	60a65	85	0,56	217,87			60a65	85	249,85	197,75		
	66a71	80	0,56	207,58			66a71	81	273,91	231,56		
	72 a 76	80	0,62	225,62			72 a 76	81	266,72	229,9		
	mayor76	82	0,56	196,46			mayor76	81	267,75	225,85		
	Total	421	0,56				Total	422	259,8075			
<b>IL 1b</b>	menor59	94	0,685	219,46	0,10	<b>VCAM1</b>	menor59	94	38,635	145,14	0,00	
	60a65	85	0,2	184,86			60a65	85	40,99	184,75		
	66a71	80	0,2	200,76			66a71	81	51,78	238,26		
	72 a 76	81	0,47	220,82			72 a 76	81	48,2	227,31		
	mayor76	82	0,57	231,26			mayor76	81	55,64	274,01		
	Total	422	0,2				Total	422	46,9			
<b>IL2</b>	menor59	94	0,96	199,1	0,75	<b>Hsp60</b>	menor59	93	26,33	190,38	0,45	
	60a65	85	0,96	206,66			60a65	84	32,995	222,02		
	66a71	80	1	214,15			66a71	81	32,07	213,91		
	72 a 76	81	1,05	221,07			72 a 76	81	30,08	218,34		
	mayor76	82	1,32	218,69			mayor76	81	28,84	210,41		
	Total	422	0,96				Total	420	29,455			
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	menor59	94	0,54	196,46	0,62							
	60a65	85	0,54	206,45								
	66a71	80	0,6	215,86								
	72 a 76	81	0,65	218,71								
	mayor76	82	0,65	222,6								
	Total	422	0,615									

**4.2.3.4. Marcadores inflamatorios y Antecedentes Familiares de Cardiopatía Isquémica:**

Se objetivaron niveles significativamente superiores de IL1b en sujetos sin antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. Al hacer la comparación por grupo clínico esta diferencia solo se mantuvo en el grupo de controles. [Tabla 59](#)

**Tabla 59: Marcadores inflamatorios y Antecedentes familiares de Cardiopatía isquémica**

		CONTROLES				CASOS			
AF C.isquémica		N	Mediana	Rango promedio	p	N	Mediana	Rango promedio	p
IL 1b	NO	205	0,55	120,34	0,04	82	0,19	74,10	0,14
	SI	28	0,20	92,52		57	0,18	64,11	

**4.2.3.5. Marcadores inflamatorios e Hipertensión arterial:**

Se detectaron en hipertensos niveles significativamente superiores de PCR; IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ICAM-1 y VCAM-1. [Tabla 60](#)

Al comparar por grupo clínico en el grupo control se mantuvo esta diferencia significativa de ICAM1 y VCAM1, y en los casos además de la ICAM1 y la VCAM 1 fueron significativamente superiores en hipertensos la PCR y la IL6. [Tabla 61](#)

Tabla 60: Marcadores inflamatorios e Hipertensión arterial

Marcadores inflamatorios	Hipertensión	N	Mediana	Rango promedio	p
hsPCR<10	NO	176	0,855	172,7	<0,01
	SI	212	<b>1,365</b>	212,6	
	Total	388	1,085		
IFN $\gamma$	NO	191	0,48	197,3	<b>0,04</b>
	SI	229	<b>0,57</b>	221,51	
	Total	420	0,57		
IL10	NO	191	2,84	200,14	0,1
	SI	229	2,84	219,14	
	Total	420	2,84		
IL13	NO	190	0,56	207,25	0,67
	SI	229	0,56	212,28	
	Total	419	0,56		
IL 1b	NO	191	0,2	202,75	0,23
	SI	229	0,2	216,96	
	Total	420	0,2		
IL2	NO	191	0,96	198,32	0,06
	SI	229	1,05	220,66	
	Total	420	0,96		
TNF $\alpha$	NO	191	0,54	196,54	<b>0,03</b>
	SI	229	<b>0,65</b>	222,14	
	Total	420	0,62		
IL6	NO	191	4,76	198,64	0,07
	SI	229	4,76	220,39	
	Total	420	4,76		
IL5	NO	192	1,09	213,84	0,66
	SI	229	1,09	208,62	
	Total	421	1,09		
IL4	NO	192	0,58	207,43	0,58
	SI	229	0,58	214	
	Total	421	0,58		
ICAM1	NO	191	244,84	181,54	<0,01
	SI	229	<b>267,75</b>	234,65	
	Total	420	258,94		
VCAM1	NO	191	43,04	179,71	<0,01
	SI	229	<b>50,59</b>	236,18	
	Total	420	46,96		
Hsp60	NO	189	29,14	208,56	0,88
	SI	229	30,07	210,28	
	Total	418	29,455		

Tabla 61: Marcadores inflamatorios en Hipertensos por Grupo Clínico

Marcador inflamatorio	Hipertensión	CONTROLES				CASOS			
		N	Mediana	Rango promedio	p	N	Mediana	Rango promedio	p
hs PCR<10	NO	117	0,94	120.18	0.055	59	0,77	53.21	0.001
	SI	142	1,3	138.10		70	<b>1,445</b>	74.94	
	Total	259	1,11			129	1,05		
IFN γ	NO	126	0,48	133.61	0.225	65	0,48	63.90	0.055
	SI	153	0,57	145.26		76	0,57	77.07	
	Total	279	0,57			141	0,57		
IL10	NO	126	2,84	135.11	0.338	65	2,84	65.56	0.14
	SI	153	2,84	144.03		76	2,84	75.65	
	Total	279	2,84			141	2,84		
IL13	NO	126	0,56	142.70	0.608	64	0,56	65.02	0.141
	SI	153	0,56	137.78		76	0,68	75.11	
	Total	279	0,56			140	0,64		
IL 1b	NO	126	0,705	137.24	0.597	65	0,18	65.42	0.123
	SI	153	0,8	142.27		76	0,195	75.77	
	Total	279	0,8			141	0,19		
IL2	NO	126	0,96	133.82	0.241	65	0,96	64.79	0.093
	SI	153	0,99	145.09		76	1,155	76.31	
	Total	279	0,96			141	1,05		
TNFα	NO	126	0,54	131.73	0.116	65	0,54	64.74	0.09
	SI	153	0,65	146.81		76	0,65	76.36	
	Total	279	0,58			141	0,65		
IL6	NO	126	4,76	137.46	0.63	65	1,49	62.82	0.025
	SI	153	4,76	142.09		76	<b>4,76</b>	78.00	
	Total	279	4,76			141	1,49		
IL5	NO	126	1,09	141.09	0.835	66	1,53	71.78	0.937
	SI	153	1,09	139.10		76	1,535	71.26	
	Total	279	1,09			142	1,53		
IL4	NO	126	0,58	139.14	0.87	66	0,45	69.52	0.586
	SI	153	0,58	140.71		76	0,48	73.22	
	Total	279	0,58			142	0,47		
ICAM1	NO	125	237,99	120.00	0.00	66	245,78	61.97	0.01
	SI	153	<b>267,12</b>	155.43		76	<b>274,94</b>	79.78	
	Total	278	260,635			142	256,185		
VCAM1	NO	125	40,38	118.08	0.00	66	45,645	61.58	0.007
	SI	153	<b>48,65</b>	157.00		76	<b>52,11</b>	80.12	
	Total	278	46,23			142	48,89		
Hsp60	NO	124	28,05	136.29	0.612	65	30,04	72.94	0.602
	SI	153	31,28	141.20		76	28,17	69.34	
	Total	277	29,83			141	29,17		

**4.2.3.6. Marcadores inflamatorios, y categorías de control de la Presión arterial Sistólica según la Guía Europea:**

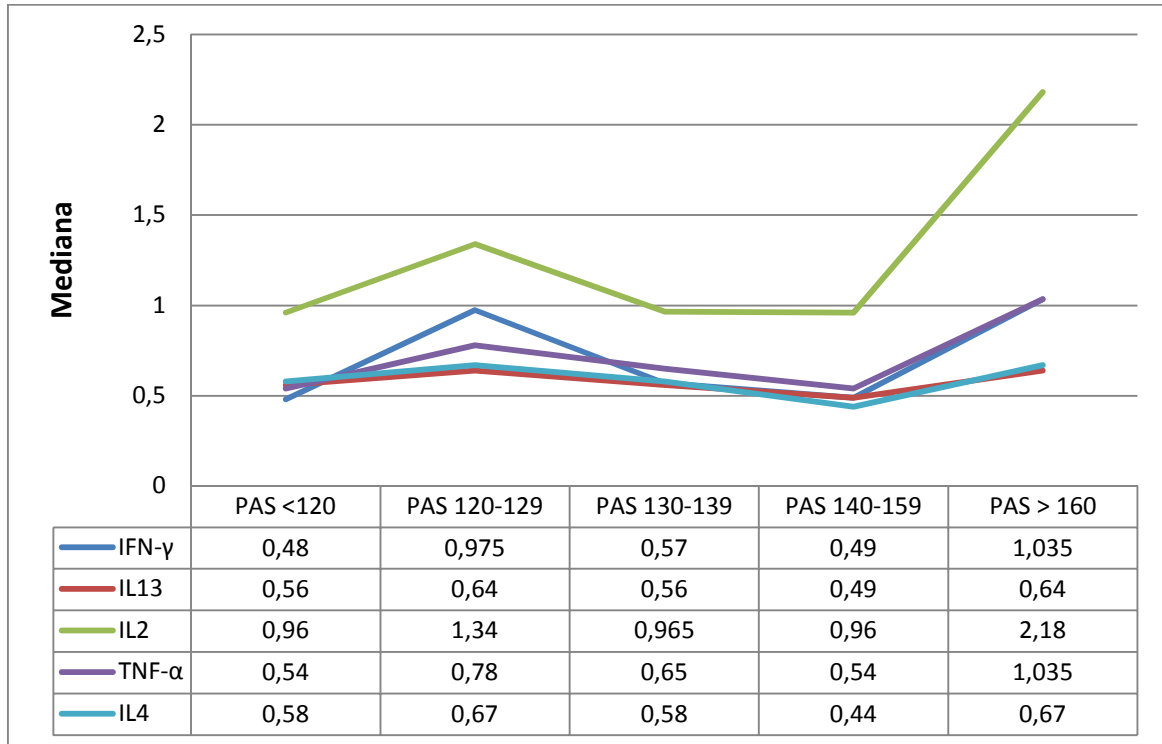
Se observaron diferencias significativas en las medianas de IFN- $\gamma$ , IL-13, IL2, TNF- $\alpha$  e IL-4 entre las categorías de control de la PAS según la Guía Europea (2007). **Tabla 62**

**Tabla 62: Kruskal-Wallis: Marcadores inflamatorios y Categorías de control PAS ATPIII**

Categorías Control TA	N	Mediana				
		IFN- $\gamma$	IL13	IL2	TNF- $\alpha$	IL4
PAS <120	183	0,48	0,56	0,96	0,54	0,58
PAS 120-129	18	0,975	0,64	1,34	0,78	0,67
PAS 130-139	122	0,57	0,56	0,965	0,65	0,58
PAS 140-159	78	0,49	0,49	0,96	0,54	0,44
PAS > 160	14	1,035	0,64	2,18	1,035	0,67
Kruskall-Wallis	p	<b>0,024</b>	<b>0,015</b>	<b>0,015</b>	<b>0,027</b>	<b>0,003</b>

Al aplicar los contrastes por pares entre las distintas categorías con la prueba de U-Mann Whitney las medianas de estos marcadores inflamatorios fueron superiores en los intervalos de PAS 120-129 y >160 respecto al resto de los intervalos. **Gráfico 33**

Gráfico 33: Marcadores inflamatorios e intervalos de control de PAS según ATPIII



#### 4.2.3.7. Marcadores inflamatorios y Diabetes:

Se detectaron niveles significativamente superiores de PCR e IL4 en los sujetos diabéticos. Al hacer la comparación por grupo clínico estas diferencias significativas sólo se evidenciaron en el grupo de controles y en los casos se detectó un nivel significativamente superior de VCAM1. [Tabla 63](#), [Tabla 64](#)

**Tabla 63: Marcadores inflamatorios y Diabetes**

Marcador inflamatorio	DM	N	Rango promedio	Mediana	p	Marcador inflamatorio	DM	N	Rango promedio	Mediana	p
hs PCR<10	NO	288	186,86	0,98	0,01	IL6	NO	311	207,16	4,76	0,17
	SI	103	221,57	1,52			SI	112	225,45	4,76	
	Total	391		1,08			Total	423		4,76	
IFN $\gamma$	NO	311	206,73	0,51	0,14	IL5	NO	312	210,83	1,09	0,64
	SI	112	226,63	0,57			SI	112	217,15	1,09	
	Total	423		0,57			Total	424		1,09	
IL10	NO	311	208,16	2,84	0,27	IL4	NO	312	204,38	0,58	0,02
	SI	112	222,67	2,84			SI	112	235,13	0,58	
	Total	423		2,84			Total	424		0,58	
IL13	NO	310	206,01	0,56	0,12	ICAM1	NO	312	206,68	258,94	0,13
	SI	112	226,71	0,58			SI	111	226,96	263,72	
	Total	422		0,56			Total	423		259,19	
IL 1b	NO	311	210,93	0,2	0,76	VCAM1	NO	312	206,69	46,815	0,13
	SI	112	214,98	0,44			SI	111	226,92	47,36	
	Total	423		0,2			Total	423		46,91	
IL2	NO	311	205,37	0,96	0,06	Hsp60	NO	310	211,89	29,455	0,8
	SI	112	230,41	1,32			SI	111	208,51	29,09	
	Total	423		0,96			Total	421		29,27	
TNF $\alpha$	NO	311	207,34	0,54	0,19						
	SI	112	224,95	0,65							
	Total	423		0,62							

Tabla 64: Marcadores inflamatorios y Diabetes por Grupo Clínico

Marcador inflamatorio	Diabetes	CONTROL				CASO			
		N	Mediana	Rango promedio	p	N	Mediana	Rango promedio	p
hs PCR <10	NO	192	0,98	124.18	<b>0.023</b>	96	0,995	63.04	0.139
	SI	68	<b>1,555</b>	<b>148.34</b>		35	1,51	74.13	
	Total	260	1,115			131	1,05		
IFN $\gamma$	NO	206	0,52	136.51	0.165	105	0,5	70.57	0.491
	SI	74	0,57	151.60		38	0,57	75.95	
	Total	280	0,57			143	0,57		
IL10	NO	206	2,84	137.90	0.35	105	2,84	70.62	0.505
	SI	74	2,84	147.73		38	2,84	75.80	
	Total	280	2,84			143	2,84		
IL13	NO	206	0,56	135.49	0.081	104	0,64	70.34	0.576
	SI	74	0,56	154.44		38	0,62	74.68	
	Total	280	0,56			142	0,64		
IL 1b	NO	206	0,565	138.08	0.396	105	0,18	72.43	0.831
	SI	74	0,8	147.24		38	0,195	70.80	
	Total	280	0,8			143	0,19		
IL2	NO	206	0,96	135.61	0.089	105	0,97	70.11	0.362
	SI	74	1,23	154.10		38	1,32	77.21	
	Total	280	0,96			143	1,05		
TNF $\alpha$	NO	206	0,54	136.87	0.206	105	0,62	70.65	0.515
	SI	74	0,65	150.60		38	0,65	75.72	
	Total	280	0,59			143	0,65		
IL6	NO	206	4,76	136.43	0.155	105	1,49	70.88	0.585
	SI	74	4,76	151.84		38	4,225	75.09	
	Total	280	4,76			143	1,49		
IL5	NO	206	1,09	137.15	0.239	106	1,53	73.84	0.505
	SI	74	1,09	149.84		38	1,53	68.76	
	Total	280	1,09			144	1,53		
IL4	NO	206	0,58	134.21	<b>0.028</b>	106	0,425	70.37	0.297
	SI	74	<b>0,58</b>	<b>158.01</b>		38	0,58	78.45	
	Total	280	0,58			144	0,47		
ICAM1	NO	206	261,26	138.09	0.507	106	253,595	69.20	0.113
	SI	73	256,49	145.38		38	279,76	81.70	
	Total	279	260,81			144	256,185		
VCAM1	NO	206	46,725	139.16	0.771	106	47,115	67.83	<b>0.025</b>
	SI	73	45,19	142.36		38	<b>56,115</b>	<b>85.53</b>	
	Total	279	46,54			144	48,58		
Hsp60	NO	205	29,72	141.02	0.596	105	29,27	71.47	0.798
	SI	73	30,07	135.22		38	28,025	73.47	
	Total	278	29,775			143	29,17		

#### **4.2.3.8. Marcadores inflamatorios e Hiperlipemia:**

Al analizar la muestra de forma global no se observaron diferencias significativas en los niveles de marcadores inflamatorios entre los pacientes hiperlipémicos y no hiperlipémicos. Al hacer la comparación por grupo clínico, se observó un nivel de ICAM 1 significativamente superior en los controles con hiperlipemia y de IFN- $\gamma$  en los casos con hiperlipemia. [Tabla 65](#)

#### **4.2.3.9. Marcadores inflamatorios y categorías de control del colesterol del ATPIII:**

##### **Colesterol LDL:**

Al comparar los niveles de marcadores inflamatorios de las distintas categorías de control del LDL-c de la ATPIII con la prueba de Kruskal-Wallis no se observan diferencias significativas en ningún marcador. Al aplicar los contrastes por pares entre las distintas categorías con la prueba de U-Mann Whitney se observaron niveles significativamente inferiores de PCR, IL1b, IL 6, e IL13 en las categorías de buen control de LDL-c (óptimo, peróptimo y borderline-alto) respecto a las de mal control (Alto y Muy Alto). [Gráfico 34](#)

Sin embargo, el nivel de VCAM1 fue menor en categorías de control de LDL-c más elevadas, presentando una relación lineal inversa significativa, aunque leve, con un coeficiente de Pearson de -0,169. [Gráfico 35](#), [Gráfico 36](#)

Tabla 65: Marcadores inflamatorios e Hiperlipemia por Grupo Clínico

Marcador inflamatorio	Hiperlipemia	CONTROLES				CASOS			
		N	Mediana	Rango promedio	p	N	Mediana	Rango promedio	p
hsPCR<10	NO	143	1,04	123.90	0.09	33	1,37	73.95	0.16
	SI	118	1,235	139.61		98	0,99	63.32	
	Total	261	1,12			131	1,05		
IFN $\gamma$	NO	149	0,48	136.99	0.38	36	0,42	59.94	0.04
	SI	132	0,57	145.53		107	0,57	76.06	
	Total	281	0,57			143	0,57		
IL10	NO	149	2,84	141.19	0.97	36	2,8	68.00	0.50
	SI	132	2,84	140.79		107	2,84	73.35	
	Total	281	2,84			143	2,84		
IL13	NO	149	0,56	140.09	0.84	36	0,62	65.76	0.33
	SI	132	0,56	142.02		106	0,64	73.45	
	Total	281	0,56			142	0,64		
IL 1b	NO	149	0,8	143.39	0.59	36	0,18	69.28	0.64
	SI	132	0,55	138.30		107	0,19	72.92	
	Total	281	0,8			143	0,19		
IL2	NO	149	0,96	137.26	0.41	36	0,96	61.46	0.08
	SI	132	0,98	145.22		107	1,25	75.55	
	Total	281	0,96			143	1,05		
TNF $\alpha$	NO	149	0,54	136.28	0.30	36	0,515	61.22	0.07
	SI	132	0,65	146.33		107	0,65	75.63	
	Total	281	0,58			143	0,65		
IL6	NO	149	4,76	143.81	0.53	36	1,49	67.25	0.42
	SI	132	4,76	137.83		107	3,38	73.60	
	Total	281	4,76			143	1,49		
IL5	NO	149	1,09	138.60	0.59	36	1,54	76.53	0.49
	SI	132	1,09	143.70		108	1,53	71.16	
	Total	281	1,09			144	1,53		
IL4	NO	149	0,58	142.54	0.73	36	0,17	64.29	0.17
	SI	132	0,58	139.26		108	0,5	75.24	
	Total	281	0,58			144	0,47		
ICAM1	NO	149	251,27	129.87	0.02	36	268,55	76.58	0.50
	SI	131	270,15	152.59		108	253,04	71.14	
	Total	280	260,875			144	256,185		
VCAM1	NO	149	45,04	138.70	0.69	36	48,89	74.17	0.78
	SI	131	46,75	142.54		108	48,2375	71.94	
	Total	280	46,23			144	48,58		
Hsp60	NO	148	29,47	140.68	0.88	35	34,4	77.00	0.41
	SI	131	30,47	139.23		108	27,245	70.38	
	Total	279	29,83			143	29,17		

Gráfico 34

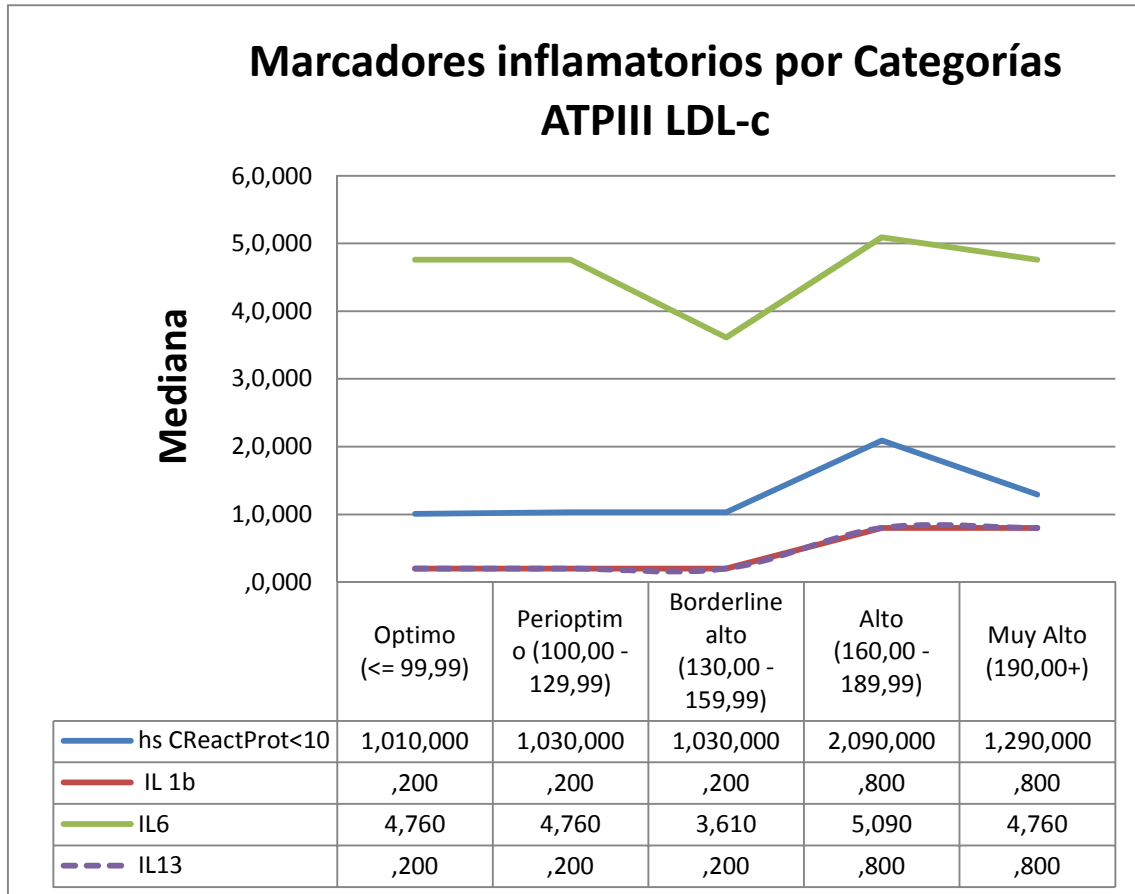


Gráfico 35

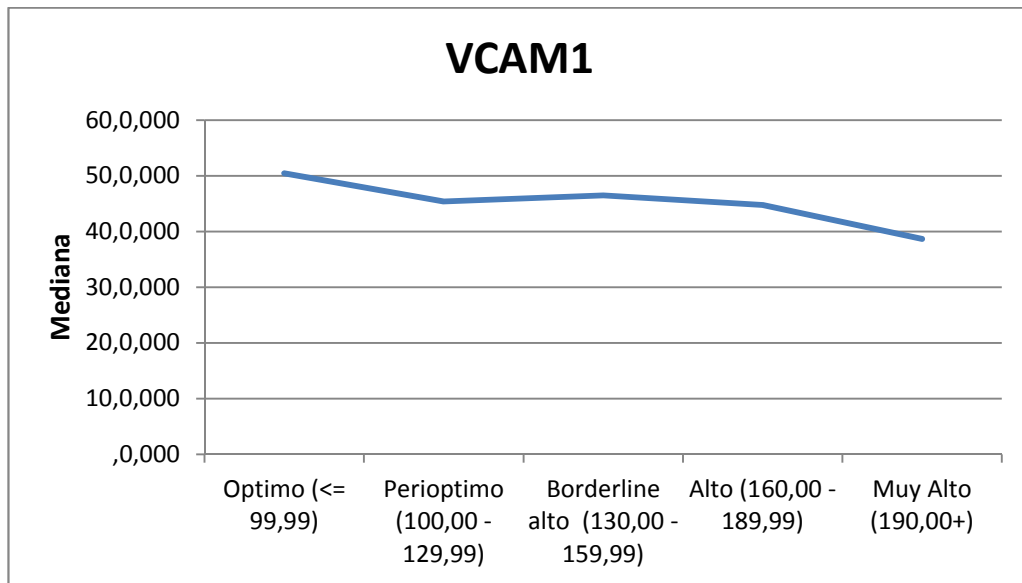
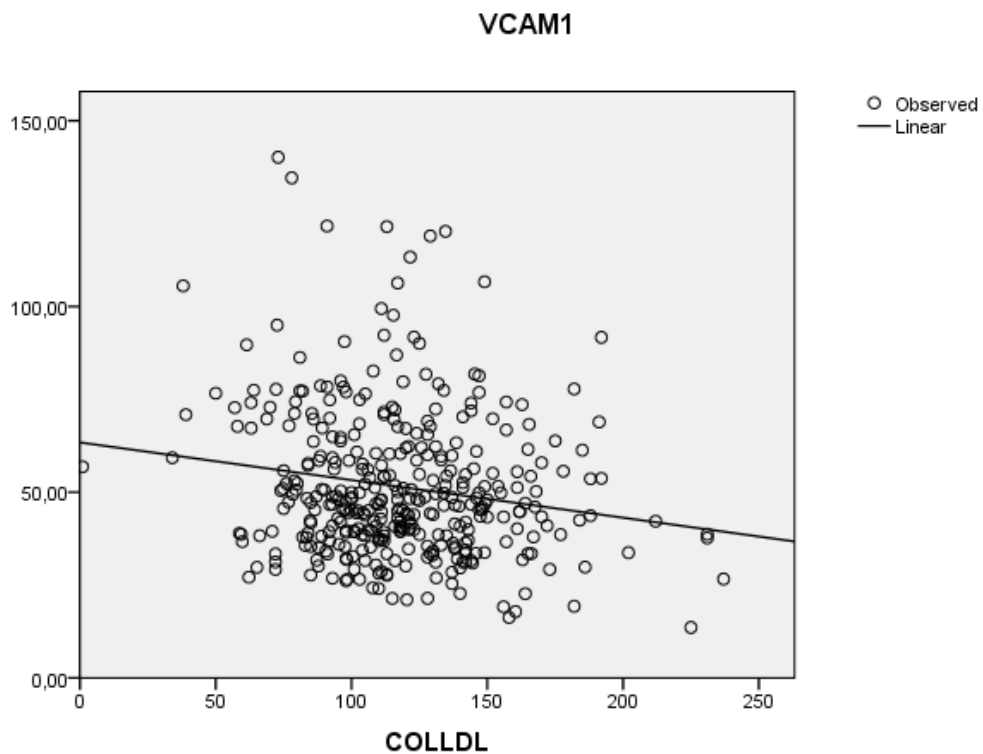


Gráfico 36



**Colesterol Total:**

Se detectó un nivel significativamente superior de IL5 en los sujetos con CT en nivel deseable respecto a los de la categoría borderline-alto. [Tabla 66](#)

**Tabla 66: IL5 y CT- ATPIII**

	Categorías CT ATP III	N	Mediana	Rango promedio	p
<b>IL5</b>	Deseable (= 199,99)	209	1,09	148,23	0,07
	Alto (240,00+)	76	1,09	128,61	
	Total	285	1,09		
	<b>Deseable (= 199,99)</b>	209	<b>1,09</b>	<b>183,25</b>	<b>0,02</b>
	Borderline Alto (200,00 - 239,99)	137	1,09	158,62	
	Total	346	1,09		
	Borderline Alto (200,00 - 239,99)	137	1,09	106,26	0,81
	Alto (240,00+)	76	1,09	108,34	
	Total	213	1,09		

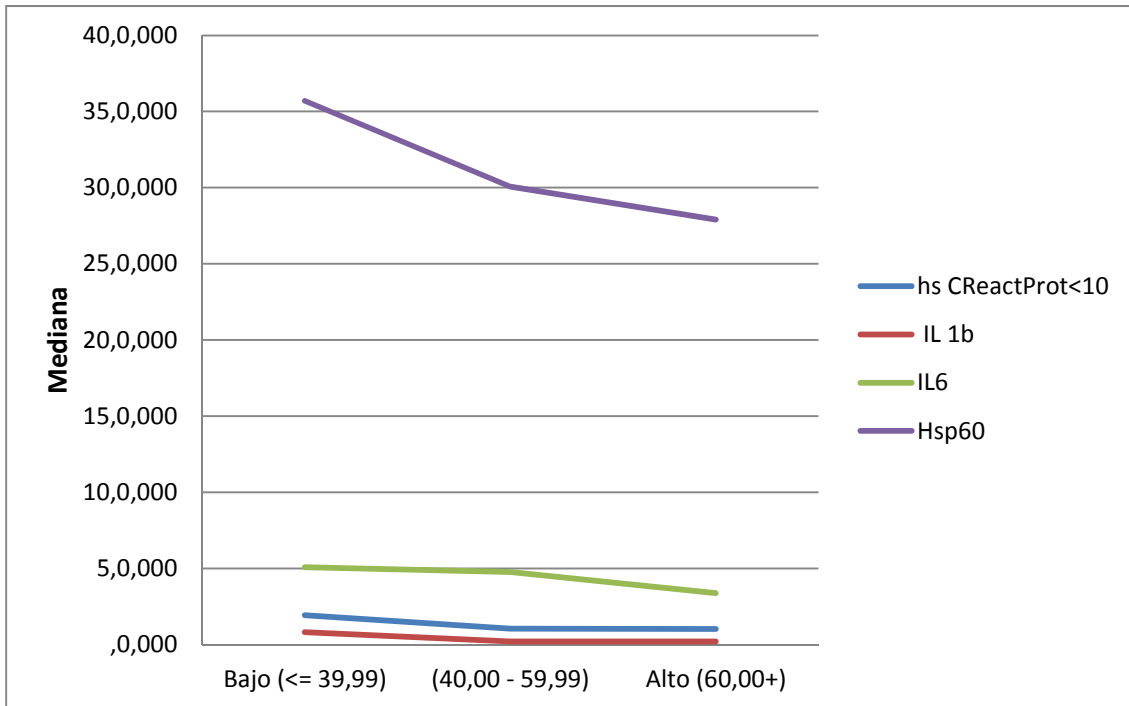
**Colesterol HDL:**

Se observaron diferencias significativas de los niveles de PCR, IL-1b, IL-6, y Hsp- 60 entre las distintas categorías de control del colesterol HDL de la ATPIII. Al aplicar los contrastes por pares con la prueba de U-Mann Whitney se detectaron niveles significativamente superiores de PCR, IL1b e IL6, en los pacientes con HDL-c <40 respecto a los que tienen entre 40 y 60 de HDL-c y a los que tienen HDL-c >de 60, y niveles significativamente mayores de Hsp 60 en los pacientes con HDL-c<40 y HDL-c entre 40-60 respecto a los que tienen HDL>60. [Tabla 67, Gráfico 37](#)

Tabla 67: Marcadores inflamatorios por Categorías HDL-C ATPIII

	ATP3 HDL	N	Mediana	Rango promedio	p
hs PCR<10	Bajo (<= 39,99)	32	1,935	106,47	<b>0,005</b>
	Alto (60,00+)	136	1,03	79,33	
	Bajo (<= 39,99)	32	1,935	127,48	<b>0,019</b>
	(40,00 - 59,99)	176	1,04	100,32	
	(40,00 - 59,99)	176	1,04	160,07	0,427
	Alto (60,00+)	136	1,03	151,89	
	Total	312	1,065		
IL 1b	Bajo (<= 39,99)	35	0,81	117	<b>0,001</b>
	Alto (60,00+)	147	0,2	85,43	
	Bajo (<= 39,99)	35	0,81	138,99	<b>0,015</b>
	(40,00 - 59,99)	193	0,2	110,06	
	(40,00 - 59,99)	193	0,2	178,93	0,067
	Alto (60,00+)	147	0,2	159,44	
	Total	340	0,2		
IL6	Bajo (<= 39,99)	35	5,09	113,57	<b>0,005</b>
	Alto (60,00+)	147	3,38	86,24	
	Bajo (<= 39,99)	35	5,09	134,9	<b>0,044</b>
	(40,00 - 59,99)	193	4,76	110,8	
	(40,00 - 59,99)	193	4,76	177,12	0,152
	Alto (60,00+)	147	3,38	161,81	
	Total	340	4,76		
Hsp60	Bajo (<= 39,99)	35	35,71	108,67	<b>0,022</b>
	Alto (60,00+)	145	27,91	86,11	
	Bajo (<= 39,99)	35	35,71	125,2	0,297
	(40,00 - 59,99)	193	30,07	112,56	
	(40,00 - 59,99)	193	30,07	179,7	<b>0,027</b>
	Alto (60,00+)	145	27,91	155,93	
	Total	338	29,22		

Gráfico 37: Marcadores inflamatorios (medianas) por Categorías HDL-c ATP III



#### **4.2.3.10. Marcadores inflamatorios y Tabaco:**

Al comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre los fumadores actuales y los no fumadores actuales en toda la muestra, no se observaron diferencias significativas en ninguno de ellos. Al hacerlo de forma separada por grupo clínico, en el grupo de controles el nivel de PCR fue significativamente superior en los fumadores, mientras el IFN- $\gamma$ , el TNF- $\alpha$  y la IL4 fueron significativamente superiores en los no fumadores; sin encontrar diferencias significativas en los casos. [Tabla 68](#)

Cuando la comparación se hizo entre los sujetos que alguna vez habían sido fumadores y los que nunca lo habían sido, se observó un nivel superior de IL5 en los que alguna vez han sido fumadores y de IL1b en los que nunca lo habían sido. [Tabla 69](#)

Al incluir en la comparación las categorías de exfumador y fumador pasivo, se detectó un nivel significativamente superior de IL-5 en fumadores pasivos respecto a los demás grupos, y la IL1b fue significativamente superior en los no fumadores. [Gráfico 38](#)[Gráfico 39](#)

Tabla 68: Marcadores inflamatorios y Fumadores por Grupo Clínico

Marcador inflamatorio	Fumador actual	CONTROLES				CASOS			
		N	Rango promedio	Mediana	p	N	Rango promedio	Mediana	p
hs CReactProt<10	NO	217	120.82	1,04	<b>0.032</b>	114	66.41	1,065	0.461
	SI	31	<b>150.29</b>	<b>1,95</b>		16	59.00	0,835	
	Total	248		1,13	130		1,04		
Interferón gamma	NO	233	<b>138.09</b>	0,57	<b>0.048</b>	126	71.33	0,57	0.886
	SI	35	110.60	0,48		16	72.88	0,535	
	Total	268		0,57	142		0,57		
TNFA	NO	233	<b>139.22</b>	<b>0,65</b>	<b>0.009</b>	126	71.26	0,645	0.843
	SI	35	103.07	0,54		16	73.41	0,65	
	Total	268		0,59	142		0,65		
IL4	NO	233	<b>138.16</b>	<b>0,58</b>	<b>0.043</b>	127	71.26	0,47	0.541
	SI	35	110.11	0,57		16	77.88	0,54	
	Total	268		0,58	143		0,47		

Tabla 69: Marcadores inflamatorios y Alguna vez/nunca fumador

Marcador inflamatorio	Nunca /alguna vez fumador	N	Mediana	Rango promedio	p
IL 1b	<b>NUNCA FUMADOR</b>	<b>237</b>	<b>0,44</b>	<b>217,58</b>	<b>0,01</b>
	ALGUNA VEZ FUMADOR	173	0,2	188,95	
	Total	410	0,2		
IL5	NUNCA FUMADOR	237	1,09	195,01	<b>0,03</b>
	<b>ALGUNA VEZ FUMADOR</b>	<b>174</b>	<b>1,09</b>	<b>220,97</b>	
	Total	411	1,09		

Gráfico 38

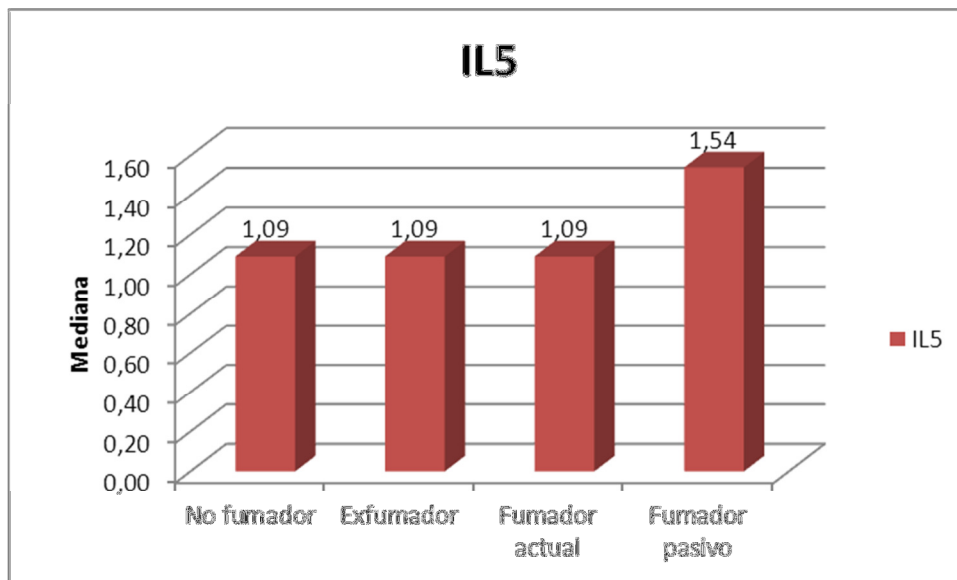
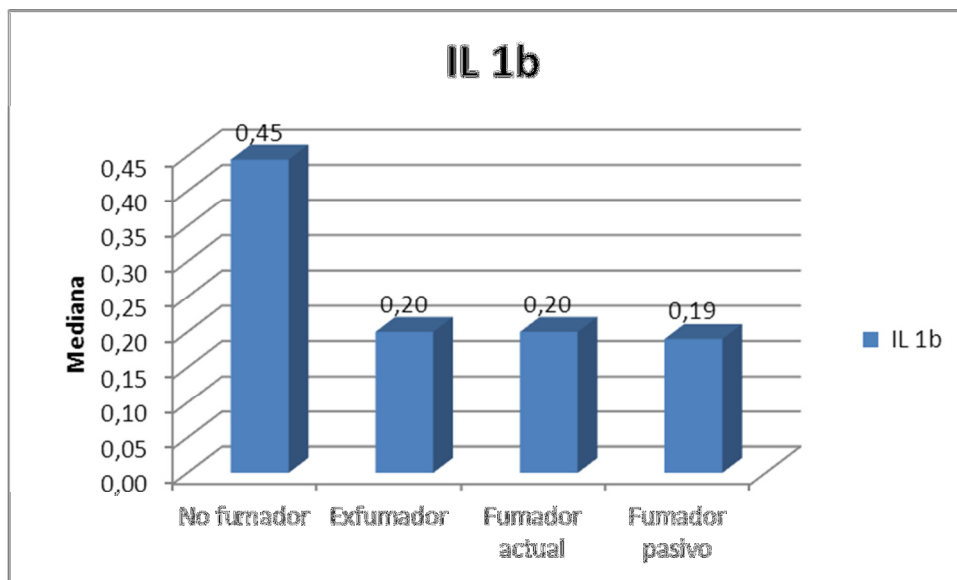


Gráfico 39



#### 4.2.3.11. Marcadores inflamatorios y Obesidad:

Se detectaron niveles significativamente superiores de PCR e ICAM1 en obesos. Al hacer la comparación segmentando la muestra por grupo clínico solo se observó esta diferencia significativa en los controles. [Tabla 70](#)

Tabla 70: Marcadores inflamatorios y Obesidad

Marcador inflamatorio	Obesidad	CONTROLES				CASOS			
		N	Mediana	Rango promedio	p	N	Mediana	Rango promedio	p
hs PCR<10	NO	166	0,935	116.11	0.000	69	0,92	57.64	0.067
	SI	91	1,44	152.51		56	1,185	69.60	
	Total	257	1,11			125	1,07		
ICAM1	NO	183	255,04	130.44	0.019	77	255,1	63.87	0.087
	SI	93	277,9	154.36		60	264,3575	75.58	
	Total	276	261,73			137	258,69		

#### 4.2.3.12. Marcadores inflamatorios y tratamiento con Estatinas:

Se detectaron niveles significativamente superiores de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL5 en los sujetos tratados con estatinas y de IL1b en los no tratados. [Tabla 71](#)

Tabla 71: Marcadores inflamatorios y tratamiento con estatinas

Marcadores inflamatorios	Estatinas NO/SI	N	Mediana	Rango promedio	p
IFN- $\gamma$	NO	245	0,48	201,16	0,04
	SI	177	0,57	225,82	
	Total	422	0,57		
IL 1b	NO	245	0,55	222,47	0,03
	SI	177	0,2	196,32	
	Total	422	0,2		
TNF- $\alpha$	NO	245	0,54	200,39	0,03
	SI	177	0,65	226,88	
	Total	422	0,62		
IL5	NO	245	1,09	200,63	0,02
	SI	178	1,09	227,65	
	Total	423	1,09		

**4.2.3.13. Marcadores inflamatorios, Síndrome Metabólico y**

**Síndrome Metabólico Premórbido:**

En los pacientes con Síndrome Metabólico se detectaron niveles significativamente superiores de PCR, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL2, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, e ICAM-1, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los pacientes con Síndrome Metabólico premórbido (excluyendo diabéticos y casos) de ningún marcador inflamatorio. **Tabla 72**

**Tabla 72: Marcadores inflamatorios y Síndrome Metabólico**

	Síndrome Metabólico	N	Mediana	Rango promedio	p
<b>hs PCR&lt;10</b>	NO	269	0,94	169,28	<0,01
	SI	98	1,795	<b>224,41</b>	
	Total	367	1,05		
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	NO	291	0,48	187,16	<0,01
	SI	106	0,57	<b>231,51</b>	
	Total	397	0,57		
<b>IL10</b>	NO	291	2,84	188,15	<0,01
	SI	106	2,84	<b>228,8</b>	
	Total	397	2,84		
<b>IL2</b>	NO	291	0,96	186,41	<0,01
	SI	106	1,32	<b>233,56</b>	
	Total	397	0,96		
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	NO	291	0,54	188,26	<0,01
	SI	106	0,65	<b>228,47</b>	
	Total	397	0,62		
<b>IL6</b>	NO	291	4,76	188,37	<0,01
	SI	106	5,09	<b>228,18</b>	
	Total	397	4,76		
<b>IL4</b>	NO	292	0,58	188,62	<0,01
	SI	106	0,58	<b>229,47</b>	
	Total	398	0,58		
<b>ICAM1</b>	NO	291	252,09	186,45	<0,01
	SI	106	293,27	<b>233,45</b>	
	Total	397	260,425		

#### 4.2.4. Análisis multivariable de marcadores inflamatorios y

##### Factores de riesgo cardiovascular:

En el análisis univariante se detectaron diferencias significativas en la comparación de los niveles de marcadores inflamatorios de acuerdo a cada uno de los factores de riesgo cardiovascular que se recogen, a modo de resumen, en la [Tabla 73](#).

**Tabla 73: Tabla Resumen de Diferencias significativas de Marcadores inflamatorios por Factor de riesgo cardiovascular**

	Grupo		Sexo	Edad	AF	HTA	DM	LDL	HDL	Tabaco		Obesidad		Estatinas		S.Metab
	Control	Caso	Mujer		NO	SI	SI			Alguna vez/ pasivos	Nunca fumador	SI	Si	No	SI	
PCR				X		X	X <sup>a</sup>	X	X <sup>c</sup>			X <sup>a</sup>				X
IFN-γ						X							X			X
IL-10																X
IL-13								X								
IL-1b	X				X			X	X <sup>c</sup>		X			X		
IL-2																X
TNF-α						X							X			X
IL-6	X			X				X	X <sup>c</sup>							X
IL-5		X								X			X			
IL-4							X <sup>a</sup>									X
ICAM1			X	X		X <sup>b</sup>						X <sup>a</sup>				X
VCAM1			X <sup>a</sup>	X		X <sup>b</sup>		X <sup>c</sup>								
Hsp60									X <sup>c</sup>							

a Solo en Controles

b Se mantienen tanto en casos como en controles

c Relación inversa

Estudiamos la relación de los factores de riesgo cardiovascular con las variaciones de los niveles séricos de cada marcador inflamatorio mediante una Regresión lineal múltiple considerando como variable dependiente cada uno de los marcadores inflamatorios y como variables independientes aquellos factores de riesgo en los cuales se habían detectado diferencias significativas en el análisis univariante.

En la **Tabla 74** se recogen las variables introducidas en el análisis multivariable y en la **Tabla 75** se resumen las asociaciones significativas detectadas.

**Tabla 74: variables introducidas en la Regresión Lineal Múltiple**

Variable dependiente		Variables independientes	
<i>Variable</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Variable</i>	<i>Tipo de variable</i>
<b>PCR</b>	Cuantitativa	<b>Grupo</b>	0=Control 1= Caso
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Cuantitativa	<b>Edad</b>	Cuantitativa
<b>IL-10</b>	Cuantitativa	<b>Sexo</b>	0=Mujer 1=Varón
<b>IL-13</b>	Cuantitativa	<b>HTA</b>	0=NO 1=SI
<b>IL-1b</b>	Cuantitativa	<b>DM</b>	0=NO 1=SI
<b>IL-2</b>	Cuantitativa	<b>LDL-c</b>	Cuantitativa
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Cuantitativa	<b>HDL-c</b>	Cuantitativa
<b>IL-6</b>	Cuantitativa	<b>Fumador actual</b>	0=NO 1=SI
<b>IL-5</b>	Cuantitativa		
<b>IL-4</b>	Cuantitativa	<b>Tratamiento con estatinas</b>	0=NO 1=SI
<b>ICAM1</b>	Cuantitativa	<b>Síndrome Metabólico</b>	0=NO 1=SI
<b>VCAM1</b>	Cuantitativa	<b>Obesidad</b>	0=NO 1=SI
<b>Hsp60</b>	Cuantitativa		

Tabla 75: Coeficientes de Regresión Múltiple con asociación significativa entre Marcador inflamatorio y Factores de riesgo cardiovascular

		Coef. no estandariz.	Coef. estandariz.			
Marcador inflamatorio	Factor de riesgo cardiovascular	B	Std. Error	Beta	t	Sig.
PCR	Constante	0,70	1,11		0,64	0,53
	Grupo	0,61	0,28	0,15	2,17	0,03
	HDL	-0,02	0,01	-0,13	-2,07	0,04
	Síndrome Metabólico	0,66	0,29	0,15	2,31	0,02
IL5	Constante	-36,39	31,32		-1,16	0,25
	Fumador actual	34,05	10,29	0,19	3,31	0,00
ICAM1	Constante	287,19	50,23		5,72	0,00
	Sexo	-41,17	12,02	-0,21	-3,43	0,00
	Estatinas	24,37	11,27	0,13	2,16	0,03
VCAM1	Constante	23,68	10,60		2,23	0,03
	EDAD	0,59	0,11	0,30	5,38	0,00
	Hipertensión	5,33	2,19	0,13	2,43	0,02
	COLLDL	-0,11	0,03	-0,19	-3,27	0,00
	Estatinas	-5,48	2,38	-0,14	-2,30	0,02
Hsp60	Constante	16,45	26,28		0,63	0,53
	Diabetes	13,09	6,00	0,13	2,18	0,03

En la Regresión Múltiple se evidenció que las variables *Caso*, (haber sufrido un evento cardiovascular previo), la presencia de *Síndrome Metabólico* y de forma inversa los niveles de *c-HDL*, se relacionaron con los niveles plasmáticos de Proteína C reactiva de forma independiente a las otras variables incluidas en el modelo.

Respecto a los marcadores de activación endotelial, el sexo femenino y el tratamiento con estatinas se asociaron significativamente al aumento de ICAM1, mientras que la edad, el ser hipertenso, los niveles bajos de LDL-c y no tomar estatinas se asociaron al incremento de VCAM1.

El único factor que se asoció significativamente al aumento de Hsp60 fue

el hecho de ser diabético al igual que solamente el ser fumador actual se relacionó de forma independiente con los niveles de IL-5.

Se continuó analizando estas relaciones con el grado de control de los mismos en los marcadores inflamatorios según las guías clínicas actuales. Se diseñó un modelo de Regresión lineal múltiple que utilizó como variable dependiente el nivel de cada marcador inflamatorio y como variables independientes: la edad y el sexo, según la categoría del ATP III ( varón > 45 años y mujer > 55 años); el control de LDL-c según los objetivos marcados por ATP III de acuerdo al número de factores de riesgo e historia previa; el nivel HDL-c (<40), y el control de la PAS de acuerdo a las categorías utilizadas por ATP III, ajustados por el hecho de ser fumador, diabético, tener síndrome metabólico o estar en tratamiento con estatinas.

En la [Tabla 76](#) se recogen los coeficientes de regresión de los marcadores en los que se detectó alguna asociación significativa o cercana a la significación.

Como también se observó en el análisis anterior, tener un HDL-c bajo (<40) se relacionó significativamente con el nivel de PCR, en un modelo en el que se incluía el hecho de ser diabético, tener síndrome metabólico y un LDL-c no controlado.

El tener síndrome metabólico se asoció significativamente con el nivel de TNF- $\alpha$  de forma independiente al resto de los factores.

Sin alcanzar el nivel de significación ( $p < 0,05$ ), el ser diabético o tener síndrome metabólico parece también asociarse a los niveles de IL-2.

Como también se objetivó en el análisis univariante y en el anterior

modelo de Regresión lineal, el ser fumador se relaciona de forma independiente con los niveles de IL5 y VCAM1.

También se evidencia la relación entre la diabetes y el nivel de Hsp60. En estos mismos modelos, no se objetivó ninguna relación independiente de ninguno de los factores de riesgo descritos con la IL13, la IL10, la IL1b, la IL4 o la IL6.

Relación entre marcadores inflamatorios y escalas de riesgo cardiovascular

Tabla 76: Regresión lineal Múltiple. Control de los factores de riesgo y marcadores inflamatorios

Factor de riesgo cardiovascular	PCR		TNF- $\alpha$		IL2		IL5		ICAM1		VCAM1		Hsp60	
	Coef. no estandariz. B	Sig.	Coef. no estandariz. B	Sig.	Coef. no estandariz. B	Sig.	Coef. no estandariz. B	Sig.	Coef. no estandariz. B	Sig.	Coef. no estandariz. B	Sig.	Coef. no estandariz. B	Sig.
<i>Constante</i>	0,66	0,73	2,75	0,96	1,04	0,57	-15,90	0,68	<b>169,68</b>	<b>0,01</b>	<b>40,00</b>	<b>0,01</b>	53,45	0,11
Edad y Sexo	0,71	0,71	0,23	1,00	0,26	0,89	18,25	0,64	91,92	0,15	14,68	0,30	-12,48	0,71
<b>Fumador</b>	0,03	0,94	-5,75	0,69	-0,14	0,75	<b>31,15</b>	<b>0,00</b>	2,75	0,86	<b>-7,82</b>	<b>0,03</b>	1,78	0,83
<b>Control LDL según Historia</b>	<b>0,39</b>	<b>0,08</b>	9,80	0,29	-0,03	0,91	-4,62	0,44	9,95	0,32	-3,58	0,11	0,97	0,85
<b>Niveles HDL</b>	<b>1,09</b>	<b>0,01</b>	-8,92	0,60	0,01	0,98	-4,85	0,66	-14,92	0,42	-1,41	0,73	-2,19	0,82
Estatinas	0,02	0,93	-8,75	0,33	0,24	0,39	8,35	0,16	<b>19,13</b>	<b>0,05</b>	-3,16	0,15	-3,37	0,51
<b>Diabetes</b>	<b>0,48</b>	<b>0,08</b>	1,77	0,87	<b>0,59</b>	<b>0,09</b>	-5,76	0,43	<b>23,64</b>	<b>0,05</b>	<b>4,91</b>	<b>0,07</b>	<b>17,15</b>	<b>0,01</b>
<b>Sdr. Metabólico</b>	<b>0,67</b>	<b>0,05</b>	<b>40,33</b>	<b>0,01</b>	<b>0,81</b>	<b>0,07</b>	-5,85	0,54	<b>27,05</b>	<b>0,09</b>	-0,05	0,99	-0,22	0,98
Control HTA	-0,07	0,82	-10,57	0,41	0,16	0,68	4,27	0,61	-10,34	0,46	0,11	0,97	-12,18	0,09

#### 4.2.5. Marcadores inflamatorios y riesgo cardiovascular:

Al comparar los niveles de los diferentes marcadores inflamatorios entre las categorías de riesgo cardiovascular de las diferentes escalas se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de PCR, ICAM1, VCAM1 y Hsp 60 en los controles entre las categorías de riesgo de las escalas de prevención primaria (Framingham D'Agostino, Framingham Wilson, Framingham para eventos duros, SCORE y DORICA) y de los niveles de TNF- $\alpha$  e IL4 en los casos de según las escala de Framingham para eventos subsecuentes a 4 años. No se evidenciaron diferencias significativas entre las categorías de riesgo de las escalas de REGICOR, REGICOR para eventos duros y Framingham para eventos subsecuentes a 2 años. [Tabla 77](#)

**Tabla 77: Significación estadística (valor de p) en la comparación de los niveles de marcadores inflamatorios entre categorías de riesgo de todas las escalas**

		PCR	IFN- $\gamma$	IL10	IL13	IL 1b	IL2	TNF- $\alpha$	IL6	IL5	IL4	ICAM1	VCAM1	Hsp60
<b>CONTROLES</b>	Fram. Agostino	<b>0,01</b>	0,96	0,95	0,85	0,82	0,45	0,93	0,30	0,43	0,48	0,81	0,08	<b>0,01</b>
	Fram. Hard	<b>0,00</b>	0,85	0,70	0,49	0,43	0,96	0,76	0,39	0,63	0,97	0,83	0,43	0,11
	Fram Wilson	<b>0,01</b>	0,54	0,35	0,88	0,95	0,74	0,33	0,53	0,93	0,31	0,86	0,67	<b>0,01</b>
	REGICOR	<b>0,27</b>	0,88	0,79	0,36	0,58	0,80	0,99	0,88	0,81	0,84	0,45	0,39	0,19
	REGICOR Hard	<b>0,51</b>	0,80	0,31	0,33	0,17	0,31	0,70	0,67	0,18	0,75	1,00	0,79	0,28
	DORICA	<b>0,01</b>	0,78	0,88	0,95	0,63	0,98	0,75	0,87	0,74	0,62	0,96	0,38	<b>0,02</b>
	SCORE	<b>0,23</b>	0,84	0,79	0,68	0,67	0,91	0,87	0,43	0,90	0,93	<b>0,04</b>	<b>0,00</b>	0,41
<b>CASOS</b>	Fram subsec 2	0,89	0,17	0,19	0,16	0,53	0,18	0,22	0,24	0,43	0,23	0,34	0,27	0,25
	Fram subsec4	0,15	0,09	0,24	0,07	0,69	0,10	<b>0,03</b>	0,31	0,33	<b>0,04</b>	0,75	0,13	0,25

#### 4.2.5.1. CONTROLES

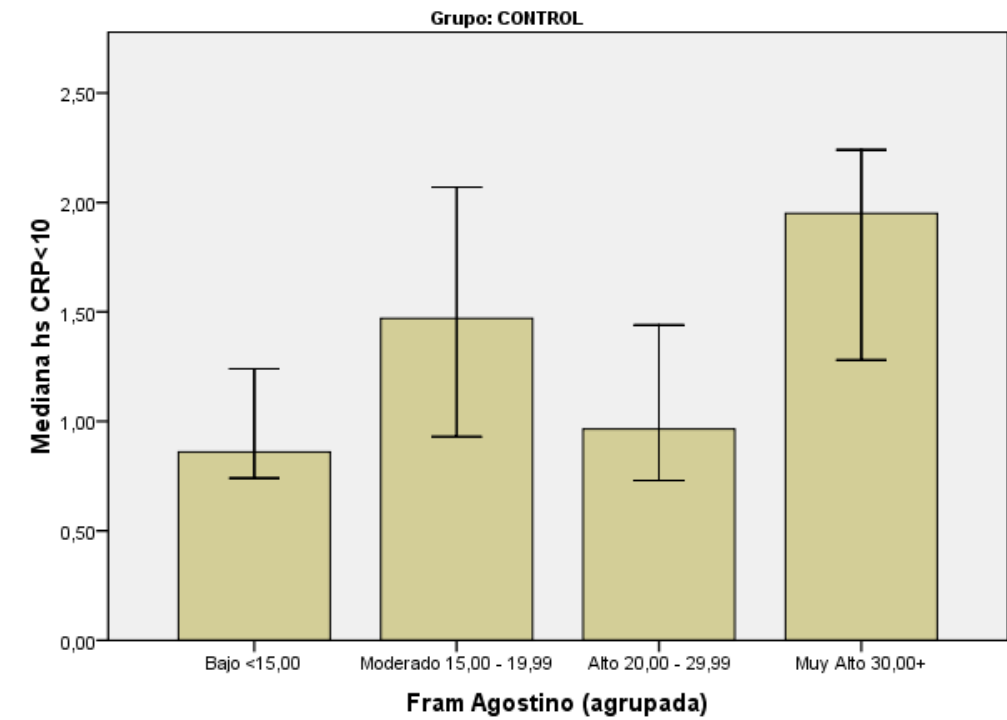
##### *Framingham D'Agostino*

Al comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre las categorías de riesgo según la escala de Framingham de Agostino la PCR fue significativamente superior en la categoría de riesgo Muy Alto y Moderado riesgo en comparación con la de Bajo riesgo. También fue significativamente superior la Hsp 60 en la categoría de Muy Alto riesgo respecto al resto de las categorías. [Tabla 78](#), [Gráfico 40](#)

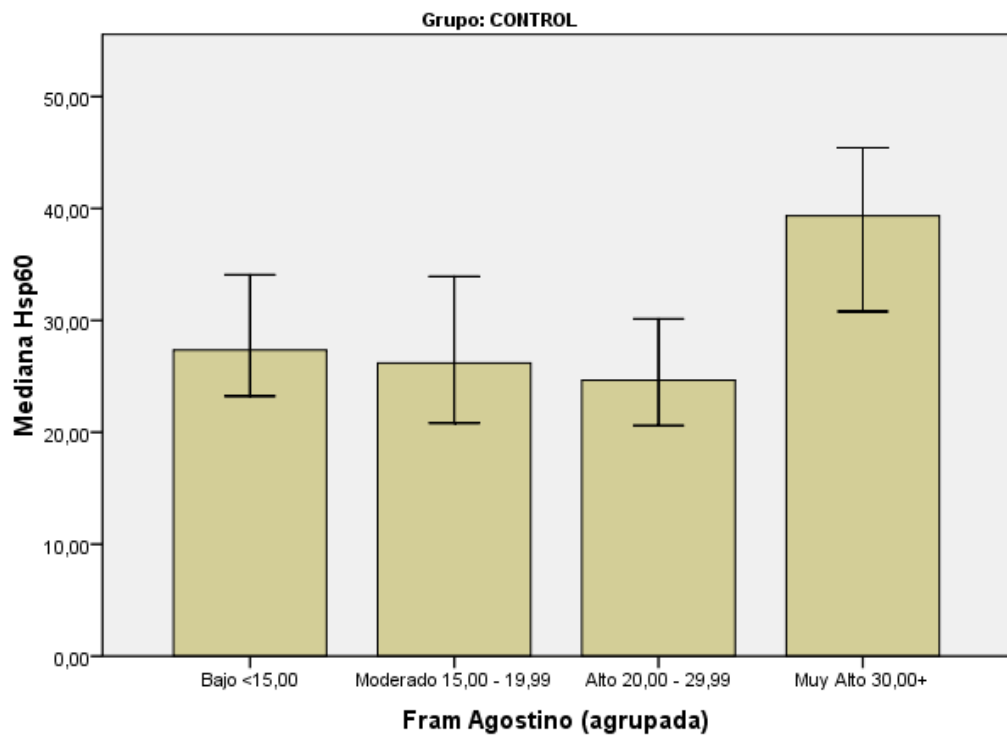
**Tabla 78: Marcadores inflamatorios y Categorías de riesgo Framingham D'Agostino**

Framingham Agostino (agrupada)						
CONTROL	hs CReactProt<10			Hsp60		
	Mediana	Rango promedio	p	Mediana	Rango promedio	p
Bajo <15,00	0,86	57,76	<b>0,003</b>	27,35	63,37	<b>0,009</b>
<b>Muy Alto 30,00+</b>	<b>1,95</b>	<b>77,84</b>		<b>39,34</b>	<b>81,51</b>	
Bajo <15,00	0,86	51,43	0,466	27,35	59,73	0,445
Alto 20,00 - 29,99	0,965	56,00		24,66	54,75	
Bajo <15,00	0,86	46,97	<b>0,042</b>	27,35	56,77	0,715
<b>Moderado 15,00 - 19,99</b>	<b>1,47</b>	<b>59,69</b>		26,185	54,39	
Moderado 15,00 - 19,99	1,47	37,77	0,199	26,185	39,33	0,755
Alto 20,00 - 29,99	0,965	31,60		24,66	37,75	
Moderado 15,00 - 19,99	1,47	44,97	0,322	26,185	42,81	<b>0,017</b>
<b>Muy Alto 30,00+</b>	<b>1,95</b>	<b>50,98</b>		<b>39,34</b>	<b>57,63</b>	
Alto 20,00 - 29,99	0,965	43,31	0,05	24,66	44,05	<b>0,008</b>
<b>Muy Alto 30,00+</b>	<b>1,95</b>	<b>55,26</b>		<b>39,34</b>	<b>60,65</b>	

Gráfico 40: Medianas de PCR y Hsp 60 por categorías de Framingham D'Agostino



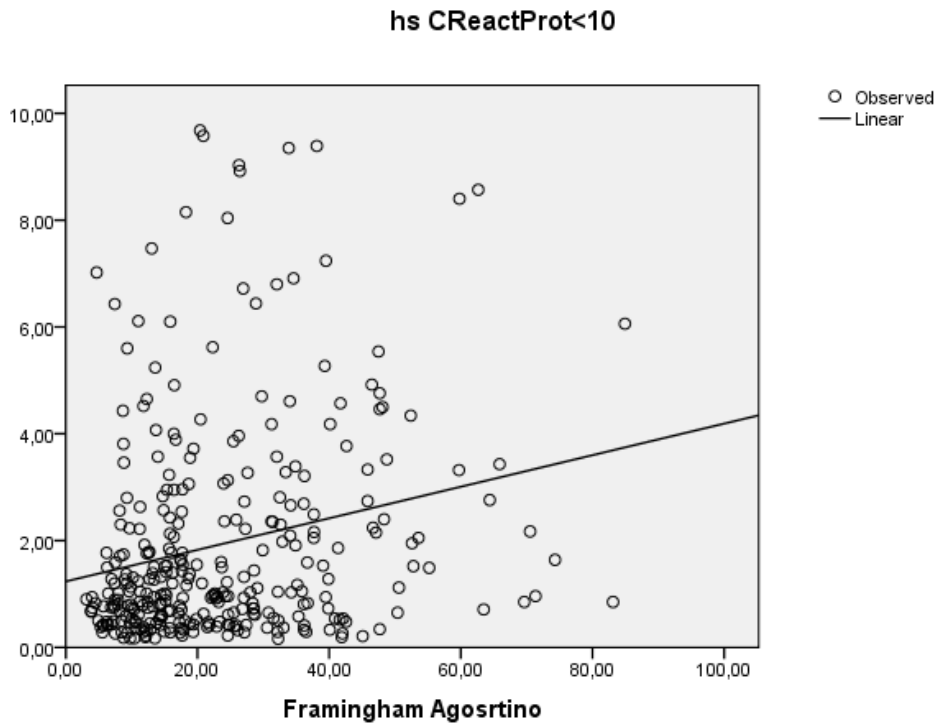
Error Bars: 95. % CI



Error Bars: 95. % CI

El nivel de PCR presenta una correlación directa significativa aunque débil con el nivel de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham D'Agostino, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0,22. [Gráfico 41](#)

Gráfico 41



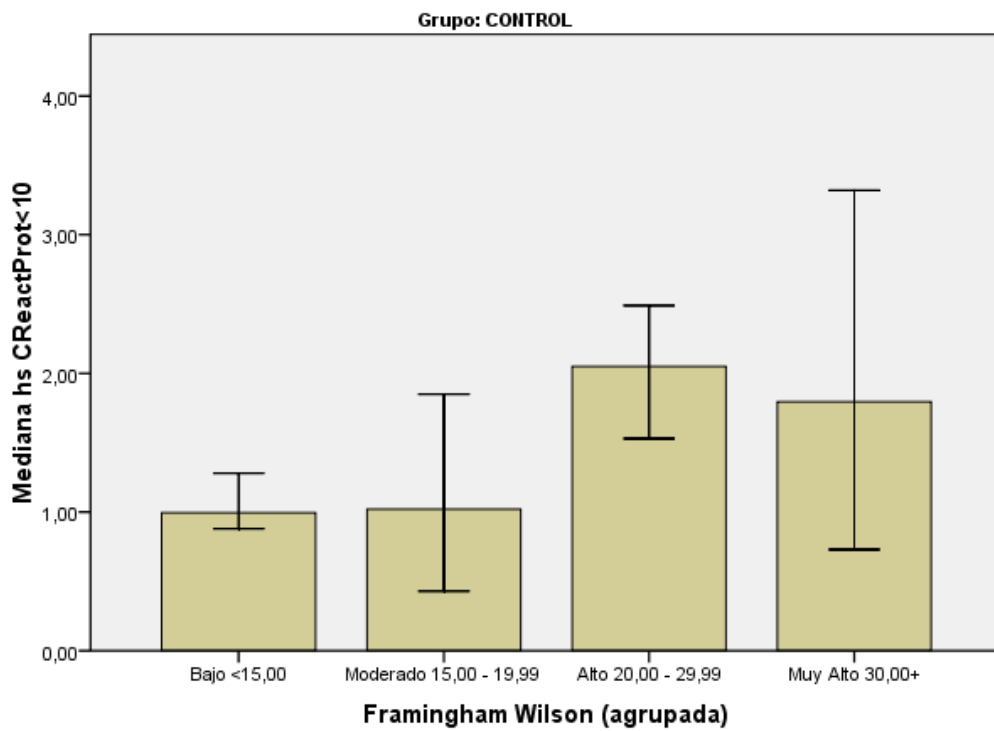
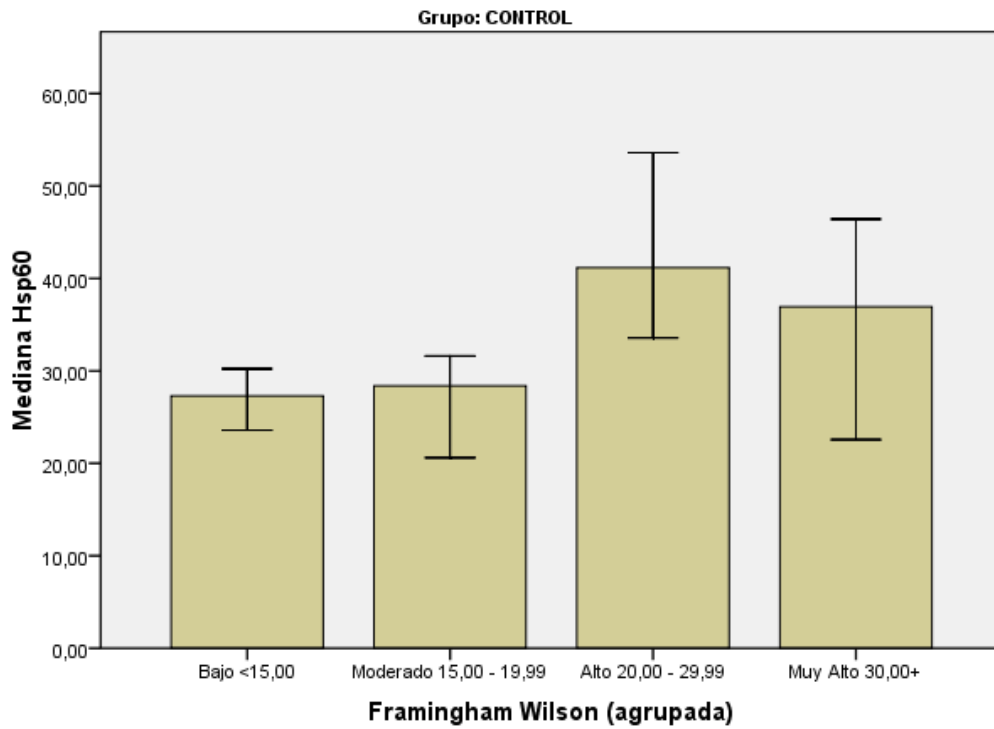
**Framingham Wilson:**

Como en la escala de Framingham D'Agostino, se encontraron diferencias significativas en los niveles de PCR y Hsp 60 entre las categorías de la escala de Framingham de Wilson. Pero en este caso tanto la PCR como la Hsp 60 fueron significativamente superiores en la categoría de riesgo Alto riesgo en comparación con la de Moderado y Bajo riesgo. [Tabla 79](#), [Gráfico 42](#)

**Tabla 79: Marcadores inflamatorios y categorías de riesgo de Framingham (Wilson)**

Framingham Wilson (agrupada)						
CONTROL	hs CReactProt<10			Hsp60		
	Mediana	Rango promedio	p	Mediana	Rango promedio	p
Bajo <15,00	0,995	69,70	0,171	27,285	76,02	0,141
Muy Alto 30,00+	1,795	83,89		36,94	92,18	
Bajo <15,00	0,995	74,90	<b>0,002</b>	27,285	82,34	<b>0,003</b>
<b>Alto 20,00 - 29,99</b>	<b>2,05</b>	<b>101,46</b>		<b>41,17</b>	<b>109,44</b>	
Bajo <15,00	0,995	75,07	0,712	27,285	81,89	0,571
Moderado 15,00 - 19,99	1,02	71,54		28,38	76,14	
Moderado 15,00 - 19,99	1,02	24,58	<b>0,023</b>	28,38	25,32	<b>0,01</b>
<b>Alto 20,00 - 29,99</b>	<b>2,05</b>	<b>35,16</b>		<b>41,17</b>	<b>37,80</b>	
Moderado 15,00 - 19,99	1,02	19,79	0,297	28,38	19,82	0,112
Muy Alto 30,00+	1,795	23,78		36,94	26,03	
Alto 20,00 - 29,99	2,05	28,47	0,754	41,17	31,30	0,399
Muy Alto 30,00+	1,795	27,03		36,94	27,26	

Gráfico 42: Medianas de PCR y Hsp60 por categorías de Framingham (Wilson)



**Framingham Hard events:**

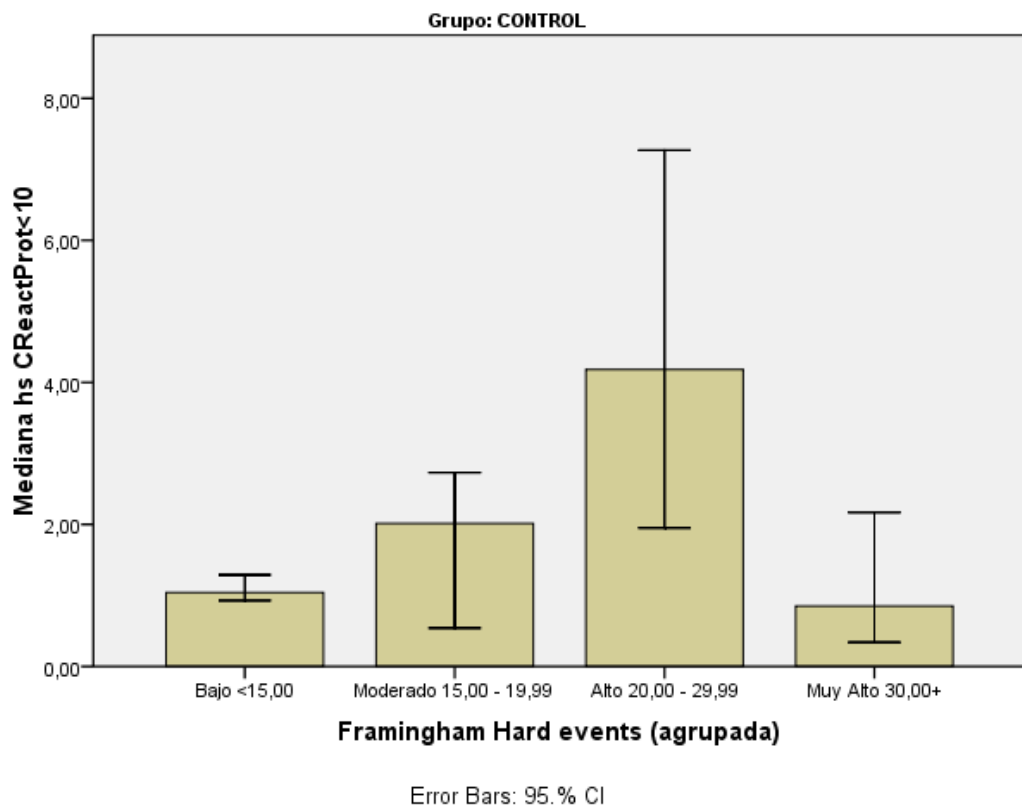
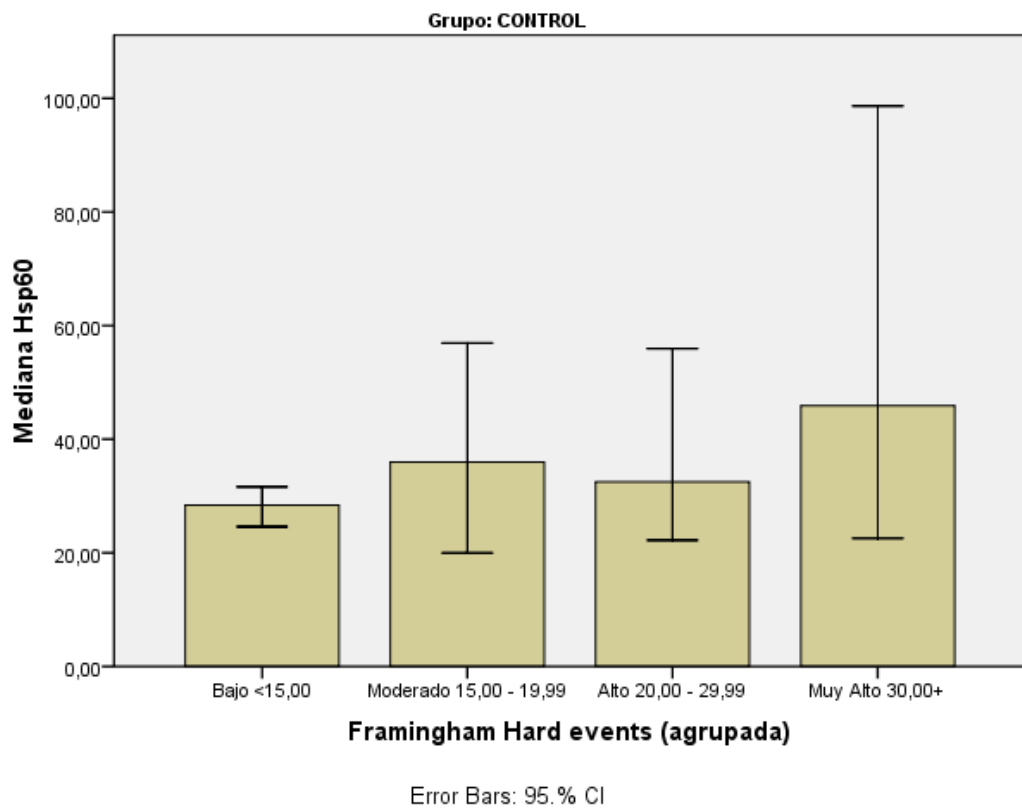
Como en las otras escalas de Framingham, se detectaron diferencias significativas en los niveles de PCR y Hsp60 entre las categorías de la escala de Framingham para eventos duros.

El nivel de PCR fue superior en la categoría de Alto riesgo respecto al resto de los intervalos, incluso la categoría de Muy Alto riesgo. Solo se detectó un nivel significativamente superior de Hsp 60 en la categoría de Muy Alto riesgo respecto a la de Bajo riesgo. [Tabla 80, Gráfico 43](#)

**Tabla 80: Marcadores inflamatorios por categorías de Framingham para eventos duros**

Framingham Hard events (agrupada)						
CONTROL	hs CReactProt<10			Hsp60		
	Mediana	Rango promedio	p	Mediana	Rango promedio	p
Bajo <15,00	1,04	86,89	0,59	28,38	92,51	<b>0,04</b>
<b>Muy Alto 30,00+</b>	0,85	75,67		<b>45,92</b>	<b>138,83</b>	
Bajo <15,00	1,04	84,98	<b>0,00</b>	28,38	96,47	0,61
<b>Alto 20,00 - 29,99</b>	<b>4,18</b>	<b>149,64</b>		32,50	105,00	
Bajo <15,00	1,04	91,75	0,20	28,38	99,55	0,16
Moderado 15,00 - 19,99	2,015	108,05		35,99	118,29	
Moderado 15,00 - 19,99	2,015	12,40	<b>0,00</b>	35,99	17,71	0,58
<b>Alto 20,00 - 29,99</b>	<b>4,18</b>	<b>22,55</b>		32,50	15,75	
Moderado 15,00 - 19,99	2,015	14,40	0,27	35,99	13,19	0,32
Muy Alto 30,00+	0,85	10,50		45,92	16,83	
Alto 20,00 - 29,99	4,18	11,73	<b>0,00</b>	32,50	8,00	0,09
<b>Muy Alto 30,00+</b>	<b>0,85</b>	<b>4,00</b>		45,92	12,50	

Gráfico 43: Medianas de PCR y Hsp 60 por categorías de Framingham para eventos duros



**REGICOR y REGICOR Hard Events:**

No se observan diferencias significativas en los niveles de marcadores inflamatorios entre las categorías de riesgo según la escala de REGICOR y REGICOR para eventos duros.

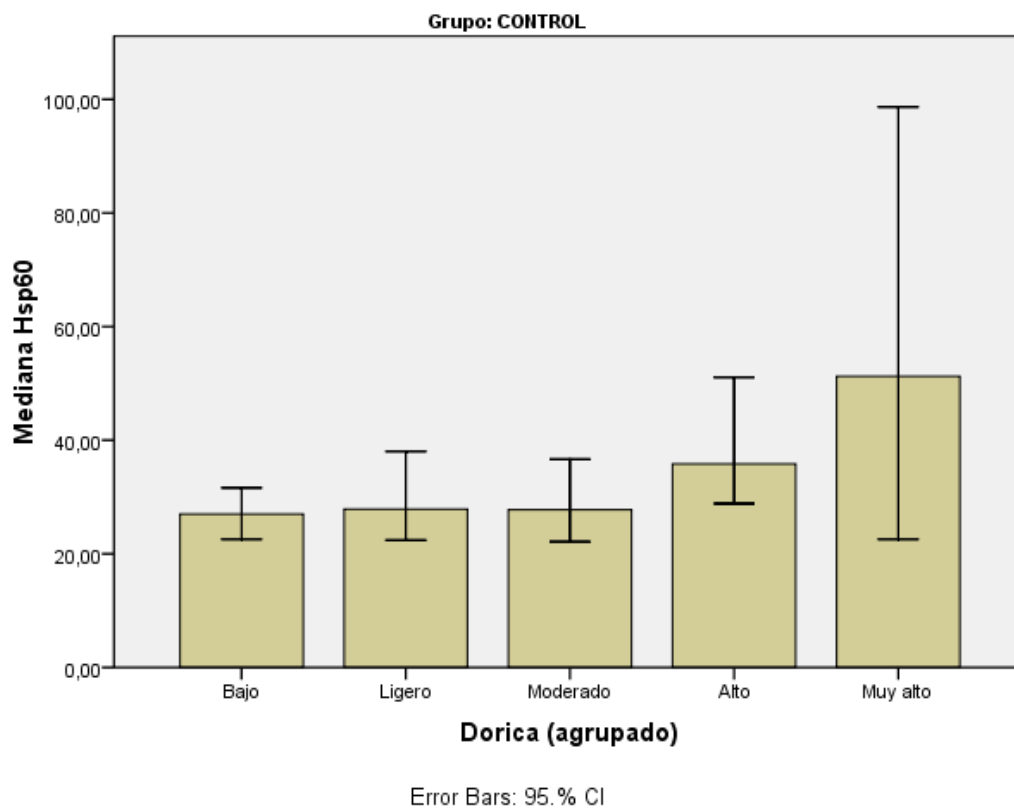
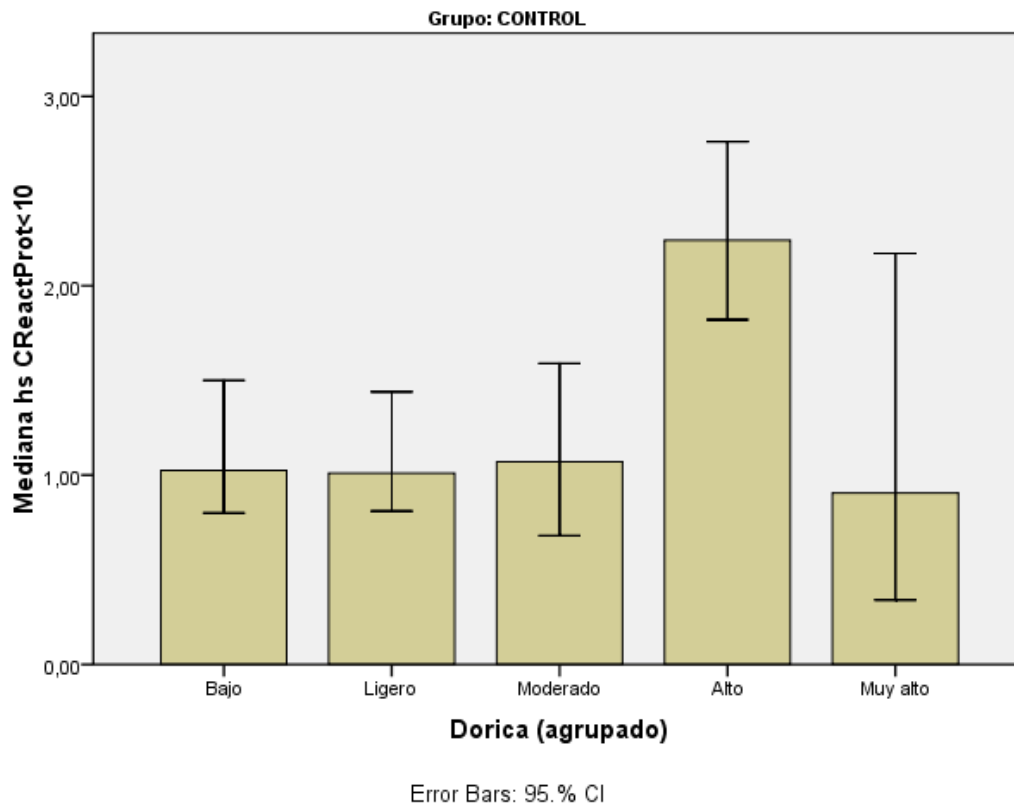
**DORICA:**

Al igual que en las escalas anteriores se detectaron diferencias significativas en los niveles de PCR y Hsp 60 entre las categorías de riesgo de la escala de DORICA. La PCR fue significativamente mayor en la categoría de Alto riesgo respecto a las de Bajo, Ligero y Moderado; y la Hsp 60 en la de Alto respecto a la de Ligero y Bajo riesgo, y en la de Muy Alto respecto a la de Moderado. [Tabla 81](#)

**Tabla 81: Marcadores inflamatorios por categorías de DORICA**

Dorica (agrupado)						
CONTROL	hs CReactProt<10			Hsp60		
	Mediana	Rango promedio	p	Mediana	Rango promedio	p
<b>Bajo</b>	1,03	37,52	<b>0,001</b>	27,00	42,58	<b>0,01</b>
<b>Alto</b>	<b>2,24</b>	<b>56,54</b>		<b>35,83</b>	<b>57,54</b>	
<b>Bajo</b>	1,03	52,56	0,747	27,00	57,03	0,637
<b>Moderado</b>	1,07	54,48		27,77	59,97	
<b>Bajo</b>	1,03	53,99	0,626	27,00	58,87	0,844
<b>Ligero</b>	1,01	56,96		27,87	60,11	
<b>Ligero</b>	1,01	54,82	0,912	27,87	58,41	0,724
<b>Moderado</b>	<b>1,07</b>	<b>54,15</b>		<b>27,77</b>	<b>60,63</b>	
<b>Ligero</b>	1,01	39,76	<b>0,004</b>	27,87	44,66	<b>0,034</b>
<b>Alto</b>	<b>2,24</b>	<b>55,99</b>		<b>35,83</b>	<b>57,14</b>	
<b>Moderado</b>	1,07	38,18	<b>0,009</b>	27,77	44,42	0,076
<b>Alto</b>	<b>2,24</b>	<b>52,64</b>		35,83	54,72	
<b>Bajo</b>	1,03	30,70	0,786	27,00	30,69	0,016
<b>Muy alto</b>	0,91	28,67		51,24	50,00	
<b>Ligero</b>	1,01	31,91	0,584	27,87	31,85	0,027
<b>Muy alto</b>	0,91	27,67		51,24	50,00	
<b>Moderado</b>	1,07	29,78	0,711	27,77	30,97	<b>0,04</b>
<b>Muy alto</b>	0,91	27,08		<b>51,24</b>	<b>47,33</b>	
<b>Alto</b>	2,24	22,50	0,053	35,83	21,47	0,182
<b>Muy alto</b>	0,91	12,25		51,24	29,00	

Gráfico 44: Medianas de PCR y Hsp 60 por categorías de riesgo de DORICA



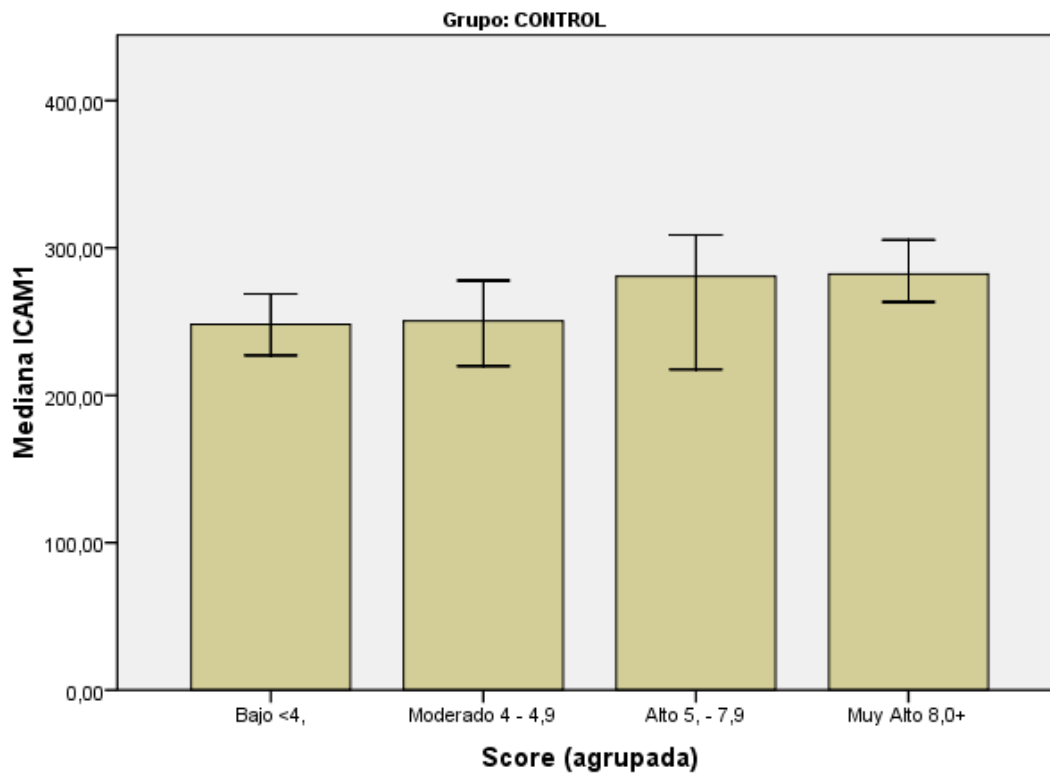
**SCORE:**

Al comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre las categorías de riesgo según la escala de SCORE se observaron diferencias significativas en los niveles de ICAM1 y VCAM1. Ambos marcadores fueron significativamente superiores en la categoría de Muy Alto respecto a Bajo y Moderado riesgo, y la VCAM1 fue también significativamente superior en la categoría de Alto respecto a la de Bajo riesgo. [Tabla 82](#), [Gráfico 45](#)

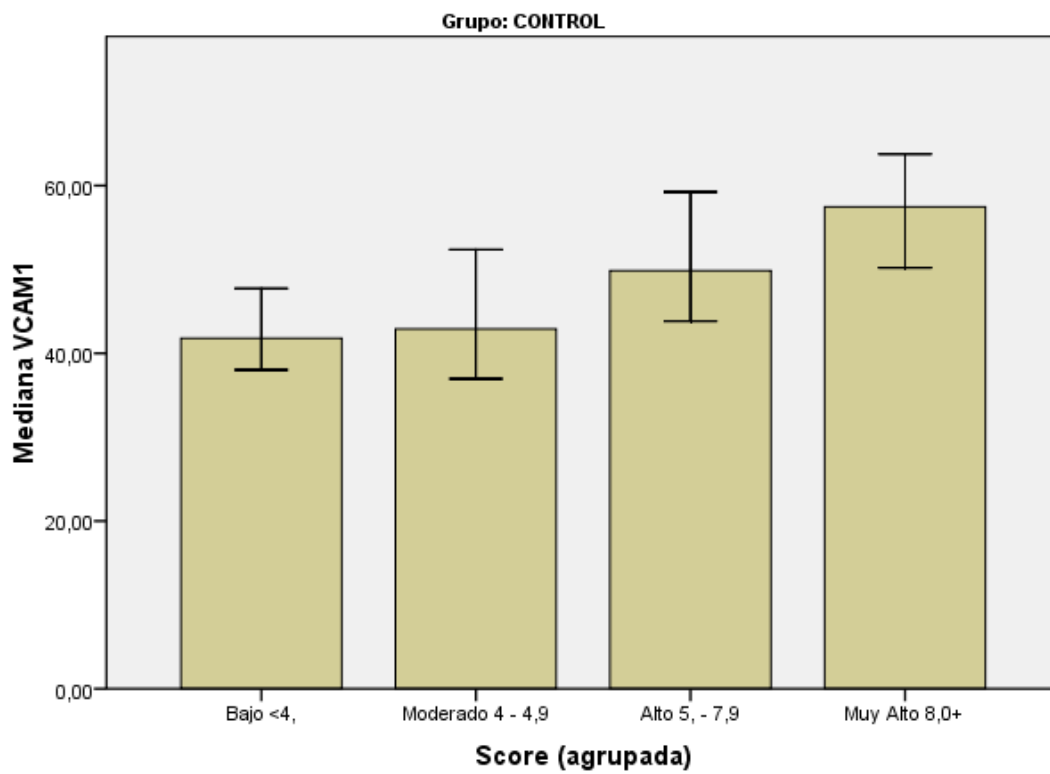
**Tabla 82: Marcadores inflamatorios y categorías de riesgo de SCORE**

CONTROL	SCORE					
	ICAM1			VCAM1		
	Mediana	Rango promedio	p	Mediana	Rango promedio	p
<b>Bajo &lt;4</b>	248,15	63,52	<b>0,01</b>	41,79	60,84	<b>0,00</b>
<b>Muy Alto 8+</b>	<b>282,33</b>	<b>82,68</b>		<b>57,46</b>	<b>87,93</b>	
<b>Bajo &lt;4</b>	248,15	57,92	0,51	41,79	55,66	<b>0,04</b>
<b>Alto 5 - 7,9</b>	280,70	62,96		<b>49,86</b>	<b>71,28</b>	
<b>Bajo &lt;4</b>	248,15	59,79	0,86	41,79	59,14	0,83
<b>Moderado 4 - 4,9</b>	250,38	58,46		42,89	60,79	
<b>Moderado 4 - 4,9</b>	250,38	24,12	0,36	42,89	22,65	0,10
<b>Alto 5 - 7,9</b>	280,70	27,96		49,86	29,48	
<b>Moderado 4 - 4,9</b>	250,38	29,35	<b>0,02</b>	42,89	27,12	<b>0,00</b>
<b>Muy Alto 8+</b>	<b>282,33</b>	<b>41,23</b>		<b>57,46</b>	<b>42,47</b>	
<b>Alto 5 - 7,9</b>	280,70	32,60	0,25	49,86	31,98	0,18
<b>Muy Alto 8+</b>	282,33	38,57		57,46	38,90	

Gráfico 45: Medianas de ICAM1 y VCAM1 por categorías de SCORE



Error Bars: 95. % CI



Error Bars: 95. % CI

**4.2.5.2. CASOS:**

***Framingham para eventos subsecuentes:***

En el grupo de casos, se detectaron niveles significativamente superiores de IL13, TNF- $\gamma$ , IL-4 y VCAM 1 en la categoría de Alto riesgo respecto a la de Bajo riesgo según la escala de Framingham para eventos subsecuentes a 4 años. También fue significativamente superior el nivel de PCR en los de riesgo moderado respecto a los de Bajo riesgo.

No se evidenciaron diferencias significativas en ningún marcador según las categorías de riesgo de la escala con estimación a 2 años. [Tabla 83](#),

[Gráfico 46](#)[Gráfico 47](#)[Gráfico 48](#)

**Tabla 83: Marcadores inflamatorios y categorías de Framingham para eventos subsecuentes a 4 años**

Framingham para eventos subsecuentes a 4 años															
CASOS	hs CReactProt<10			IL13			TNFA			IL4			VCAM1		
Bajo	0,84	38,70	0,75	0,56	40,66	0,03	0,54	41,47	0,06	0,17	41,29	0,04	47,12	41,27	0,04
Alto	1,05	41,28		<b>1,62</b>	<b>57,21</b>	<b>0,03</b>	<b>1,33</b>	<b>56,00</b>	<b>0,06</b>	0,73	57,13		<b>65,13</b>	<b>57,25</b>	<b>0,04</b>
Bajo	0,84	50,74	0,02	0,56	58,59	0,45	0,54	55,48	0,03	0,17	56,51	0,07	47,12	59,18	0,47
Moderado	<b>1,54</b>	<b>65,40</b>		0,56	63,47		<b>0,65</b>	<b>69,69</b>	<b>0,03</b>	0,47	68,07		48,36	63,87	

Gráfico 46: Medianas de PCR y TNF por categorías de Framingham para eventos subsecuentes a 4 años

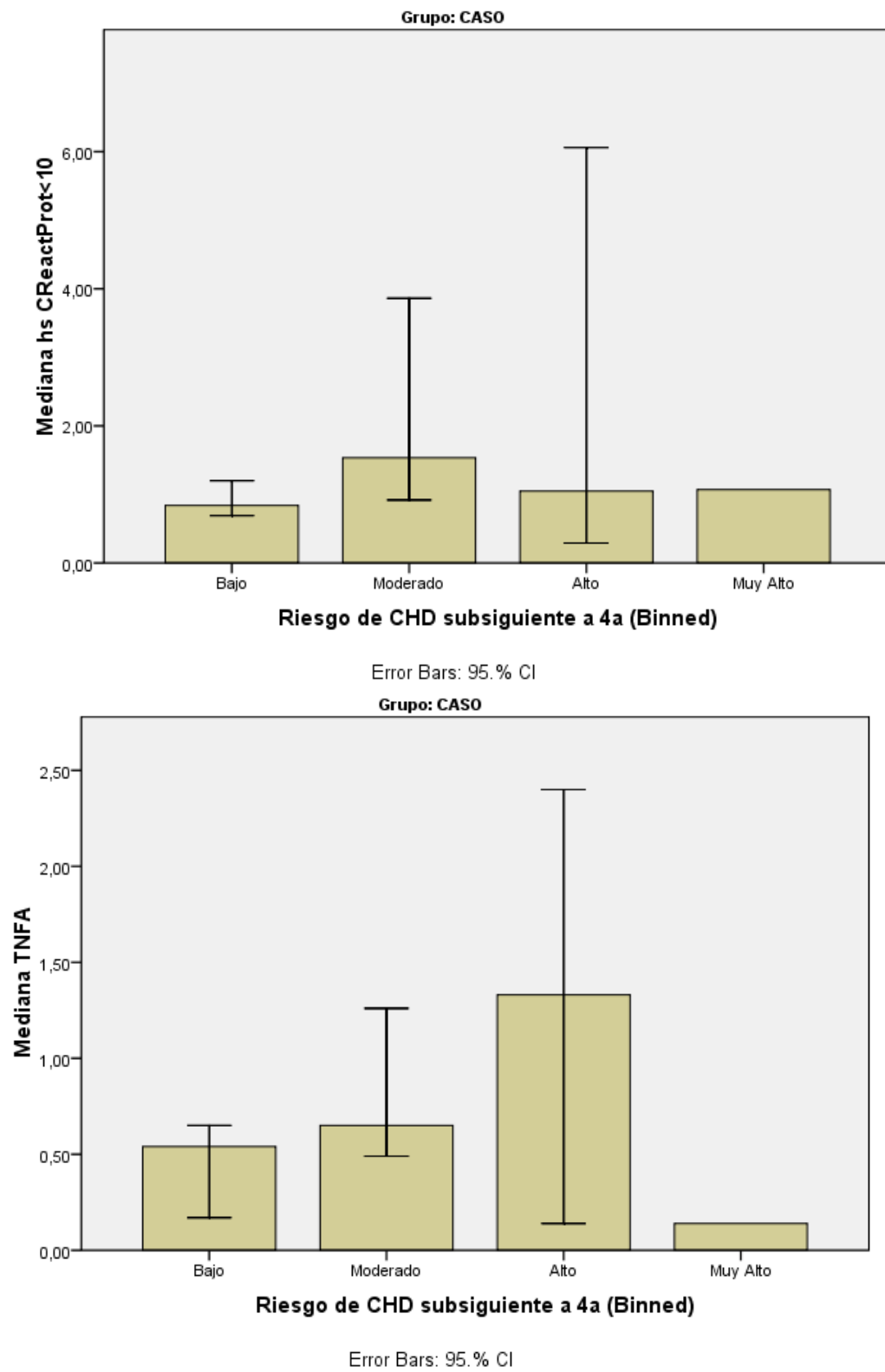


Gráfico 47: Medianas de IL4 e IL13 por categorías de Framingham para eventos subsecuentes a 4 años

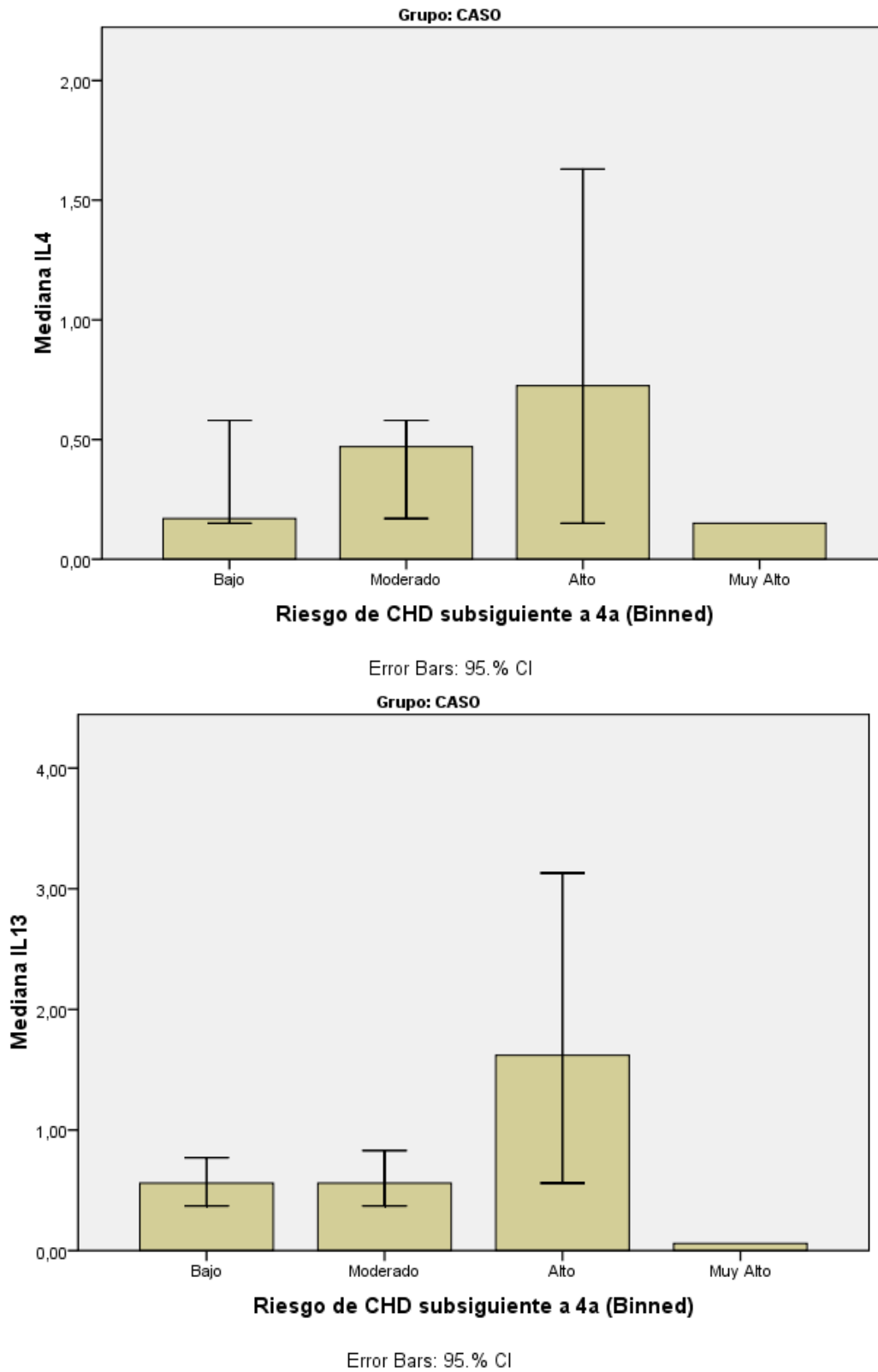
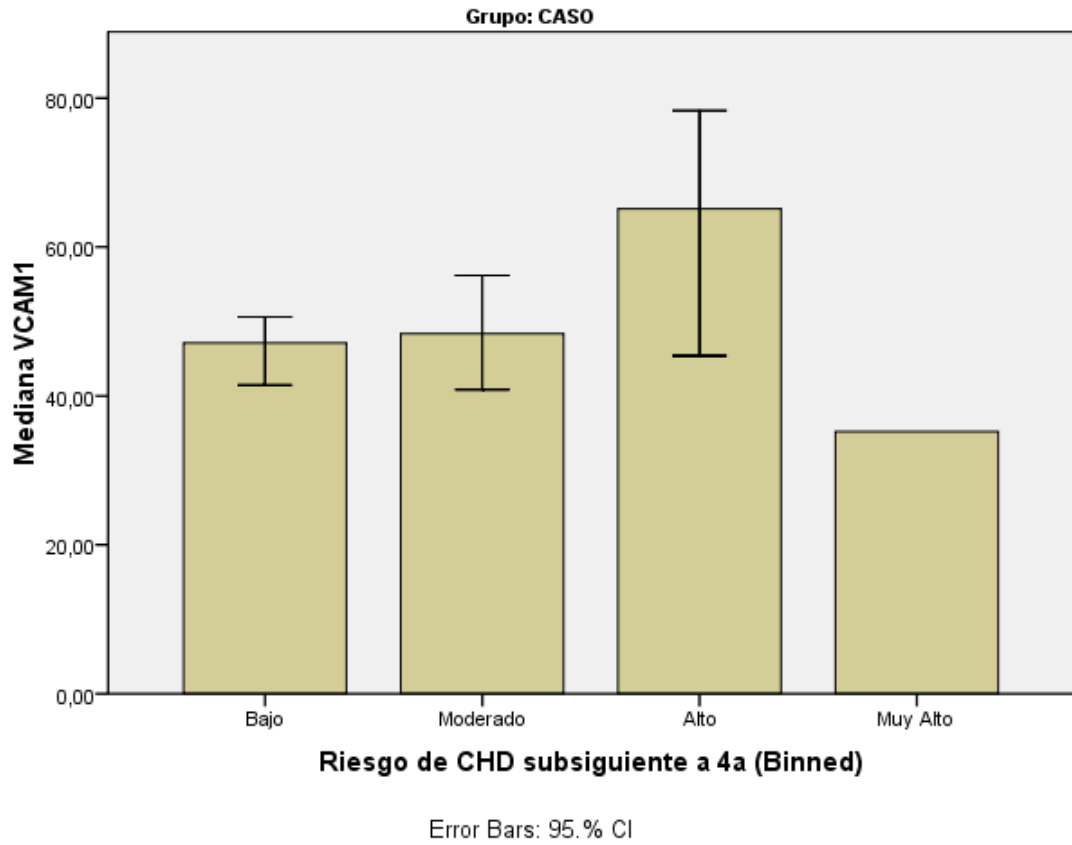


Gráfico 48: Mediana de VCAM1 por categorías de Framingham para eventos subsecuentes a 4 años



#### 4.2.6. Análisis multivariable de riesgo cardiovascular y marcadores inflamatorios:

En el análisis univariante, dentro del grupo control, se encontraron diferencias significativas en los niveles de PCR y Hsp60 entre las categorías de riesgo de las escalas de Framingham: D'Agostino, Wilson, Framingham para eventos duros y la escala de Framingham adaptada a población española (DORICA), y en los niveles de ICAM1 y VCAM1 entre las categorías de riesgo de la escala de SCORE. En los casos, se detectaron diferencias significativas entre las categorías de riesgo de la escala de Framingham para eventos subsecuentes a 4 años de TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-13 y VCAM1. [Tabla 84](#)

**Tabla 84: Diferencias significativas de los marcadores inflamatorios entre categorías de riesgo elevado (Moderado-Alto-Muy Alto) respecto a las de bajo riesgo (Bajo, Muy Bajo).**

	CONTROLES					CASOS
	Fr.Agostino	Fr.Wilson	Fr. Hard	DORICA	SCORE	Fram. eventos subsec 4 a
PCR	X	X	X	X		
IFN- $\gamma$						
TNF- $\alpha$						X
IL1b						
IL2						
IL4						X
IL5						
IL6						
IL10						
IL13						X
ICAM1					X	
VCAM1					X	X
Hsp60	X	X	X	X		

En el análisis multivariable se pretendió estudiar la relación de cada marcador inflamatorio con la probabilidad de presentar un riesgo cardiovascular inferior a “alto” (es decir, bajo o moderado) en la muestra del estudio.

Para ello, se realizó una Regresión Logística según dos modelos diferentes considerando como variable dependiente el riesgo cardiovascular categorizado en dos estratos de riesgo: Bajo o Moderado (0) (< 20% / 5% score) vs. Alto o Muy Alto ( $\geq$ 20% / 5% score) (1), y como variables dependientes los marcadores inflamatorios en los que se evidenció diferencias significativas en el análisis univariante (Proteína C reactiva y HSP60 para los pacientes sin enfermedad cardiovascular previa y TNF- $\alpha$ , IL-4, IL13 y VCAM1 para los que tenían enfermedad previa). Los marcadores inflamatorios se categorizaron conforme a un punto de corte definido por el Percentil 50 de la distribución del correspondiente marcador inflamatorio.

En la Regresión logística, los marcadores inflamatorios se ajustaron por un lado a la existencia de tratamiento con estatinas y al IMC por ser éstas condiciones que han demostrado su relación con dichos niveles y que no se incluyen de forma específica en el cálculo del riesgo cardiovascular y por otro se ajustaron también a las variables que son significativas en la determinación del riesgo como la edad, el sexo, la PAS, la diabetes, el LDL-c , el HDL-c y el ser fumador.

En los controles, se compararon con las escalas de Framingham D'Agostino, Wilson, Framingham para eventos duros y DORICA para los

valores ajustados de PCR y HSP60; y la escala de SCORE para la VCAM1 e ICAM1. La escala de Framingham para eventos subsecuentes se consideró en el análisis de los casos con enfermedad conocida.

En el primer modelo (ajustado a tratamiento con estatinas y IMC), se encontró una asociación significativa ( $p < 0.05$ ) entre los valores de PCR superiores a la mediana y el riesgo calculado por las cuatro escalas: Framingham D'Agostino (OR 2,03; 1,10-3,74), Framingham de Wilson (OR 2,83; 1,42-5,64), Framingham para eventos duros (OR 3,25; 1,15 - 9,19) y DORICA (OR 2,52; 1,18-5,42). Igualmente, los valores de HSP60 superiores a la mediana se encontraron significativos con el riesgo calculado por las escalas de Wilson (OR 2,51; 1,34- 4,72) y DORICA (OR 2,67; 1,31- 5,46). Los valores altos de ICAM1 y VCAM 1 presentaron también una asociación significativa con el riesgo calculado por SCORE (OR 2,39; 1,28-4,43 y 3,02; 1,62- 5,62 , respectivamente). [Tabla 85](#)

Sin embargo, en el segundo modelo de análisis en el que se ajustó por los factores de riesgo cardiovascular utilizados en el cálculo del riesgo de estas escalas, no se evidenciaron asociaciones significativas. [Tabla 86](#)

En el análisis de los casos sólo se evidenció una asociación significativa del TNF- $\alpha$  y el riesgo calculado por la escala de Framingham para eventos subsecuentes a 4 años, ajustado por el tratamiento con estatinas y el IMC. Cuando se introdujeron las variables de factores de riesgo utilizadas en el cálculo del riesgo se perdió esta significación. [Tabla 87](#), [Tabla 88](#)

Relación entre marcadores inflamatorios y escalas de riesgo cardiovascular

Tabla 85: Regresión logística ajustada por Medicación Estatinas e IMC

	Framingham Agostino				Framingham Wilson				Framingham Hard Events				Dorica				Score				
	I.C. 95% para EXP(B)				I.C. 95% para EXP(B)				I.C. 95% para EXP(B)				I.C. 95% para EXP(B)				I.C. 95% para EXP(B)				
	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	
<b>PCR</b>	<b>,023</b>	2,028	1,101	3,737	<b>,003</b>	2,826	1,415	5,642	<b>,026</b>	3,250	1,150	9,188	<b>,017</b>	2,529	1,179	5,424	<b>ICAM1</b>	<b>,006</b>	2,384	1,283	4,430
<b>HSP60</b>	,065	1,684	,968	2,930	<b>,004</b>	2,510	1,335	4,718	,106	2,128	,852	5,313	<b>,007</b>	2,675	1,311	5,459	<b>VCAM1</b>	<b>,000</b>	3,018	1,620	5,621

Tabla 86: Regresión logística ajustada por Edad, Sexo, FUMADOR, DIABETES, cLDL, cHDL, PAS

	Framingham Agostino				Framingham Wilson				Framingham Hard Events				Dorica				Score				
	I.C. 95% para EXP(B)				I.C. 95% para EXP(B)				I.C. 95% para EXP(B)				I.C. 95% para EXP(B)				I.C. 95% para EXP(B)				
	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.	
<b>PCR</b>	,495	1,320	,594	2,935	,012	111,413	2,805	4425,711	,168	2,875	,640	12,918	,195	2,289	,655	8,000	<b>ICAM1</b>	n.a	n.a	n.a	n.a
<b>HSP60</b>	,363	1,420	,668	3,021	,383	2,182	,377	12,623	,666	1,365	,331	5,626	,126	2,555	,769	8,494	<b>VCAM1</b>	n.a	n.a	n.a	n.a

Tabla 87: Regresión logística ajustada por Tratamiento con estatinas

	Framingham			
	Eventos subsecuentes a 4 años			
	I.C. 95% para EXP(B)			
p 50	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.
IL13	0,603	1,208	0,593	2,464
TNF- $\alpha$	<b>0,037</b>	2,176	1,048	4,515
IL4	0,209	1,61	0,766	3,385
VCAM1	0,882	1,055	0,519	2,148

Tabla 88: Regresión logística ajustada por Edad, sexo, PAS, LDL-c, HDL-c, Diabetes y fumador.

	Framingham			
	Eventos subsecuentes a 4 años			
	I.C. 95% para EXP(B)			
p 50	Sig.	Exp(B)	Inf.	Sup.
IL13	0,548	1,956	0,219	17,471
TNF- $\alpha$	0,117	8,615	0,584	127,091
IL4	0,077	9,35	0,783	111,636
VCAM1	0,152	0,077	0,002	2,564



## Discusión



## 5. Discusión

---

### 5.1. *Diseño del estudio y Metodología*

Nuestro estudio es un estudio seroepidemiológico observacional analítico de casos y controles en casos prevalentes de enfermedad isquémica cardiaca crónica en población atendida en Atención Primaria de Salud.

El hecho de haberse realizado en el marco de Atención Primaria evita el sesgo del paciente hospitalizado, que presenta habitualmente mayor pluripatología y comorbilidad.

Como estudio de casos y controles nos permite estudiar de forma retrospectiva la presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad isquémica crónica. En nuestro estudio analizamos la relación entre el riesgo cardiovascular estimado por escalas de riesgo cardiovascular y los niveles de marcadores inflamatorios.

El estudio del que se han obtenido los datos para esta tesis doctoral forma parte de un estudio más amplio financiado por el Fondo de Investigaciones Sociosanitarias (FISPI031677), que constaba de dos partes, una que estudiaba casos incidentes de síndrome coronario agudo (SCA) obtenidos del Hospital San Carlos y otra que estudiaba pacientes con Enfermedad Isquémica Cardiaca Crónica (EICC), obtenidos del CAP "El Greco". Como he indicado en el capítulo de Material y Métodos, los casos de EICC se seleccionaron por búsqueda de episodios con diagnóstico de *Enfermedad Isquémica con y si angina* y *Enfermedad isquémica con infarto de miocardio* partir de las historias clínicas informatizadas a través del sistema OMI-AP. Se incluyendo a aquellos sujetos que cumplían los criterios de

inclusión y consintieron su participación en el estudio. Dado el alto número de pacientes que cumplían los criterios de exclusión, el reclutamiento se mantuvo abierto a casos incidentes hasta que se alcanzó el tamaño muestral adecuado. Para poder seleccionar una muestra de controles que fuera representativa del grupo de casos, emparejada por edad y sexo fue necesario reclutar los controles del CAP “Gregorio Marañón” (Alcorcón), además del CAP “El Greco” (Getafe). Este hecho puede introducir un sesgo de selección.

Las poblaciones de ambas localidades presentan características muy parecidas. Ambas son ciudades dormitorio de la ciudad de Madrid, construidas ambas a partir de los años 50, que acogieron el flujo inmigratorio de las áreas rurales. Presentan un PIB per cápita (promedio entre los años 2002-2008) similar; alrededor de 14.000 en Alcorcón y 20.000 en Getafe. La población censada entre los años 2002 y 2008 es muy semejante en ambos municipios (entre 7.769 y 12.462 en Alcorcón y entre 7.197 y 11.906 en Getafe). El número de trabajadores en Administración, Educación y Salud es similar: 53,94/1000 habitantes en Alcorcón y 61,86/1000 habitantes en Getafe[196]. Por lo tanto, no cabe esperar diferencias socioeconómicas y demográficas entre las poblaciones de referencia de ambos centros de salud.

El grupo control del CAP “Gregorio Marañón” se construyó a partir de la estructura de edad y sexo de los casos de SCA ingresados en el Hospital San Carlos del año anterior, lo que puede incluir un posible sesgo de selección. De los 281 pacientes del grupo control el 46,9% proceden del CAP “El Greco” y el 53% del CAP “Gregorio Marañón”, la proporción de sexos entre ambos centros no presenta diferencias significativas pero sí la edad media, que es superior en el CAP Gregorio Marañón.

A pesar de haberse realizado el reclutamiento de los controles utilizando un emparejamiento por edad y sexo con los casos, se han encontrado diferencias significativas en la proporción de varones y mujeres entre los dos grupos, ya que este emparejamiento inicial se modificó al mantener abierto el reclutamiento de casos para alcanzar el tamaño muestral después de haber diseñado el estudio. Esto nos obliga a introducir ambas variables, la edad y el sexo en el análisis multivariable.

Además del potencial sesgo de selección por reclutar controles de dos centros de salud diferentes, existe un sesgo de selección al obtener los controles de los pacientes citados para analítica en el centro de salud. Esto puede influir en una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular principales y de tratamiento farmacológico de los mismos. Aunque se excluyeron del estudio aquellos pacientes del estudio que tuvieran enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades tumorales o inmunosupresoras, así como tratamiento corticoideo e inmunosupresor previo, situaciones en las que pueden alterarse los marcadores inflamatorios; el hecho de que aproximadamente el 25% de los controles esté tratado con Estatinas, introduce un factor de confusión que tendremos en cuenta en el análisis posterior.

Al tratarse de un estudio de casos y controles en casos prevalentes el registro de diagnóstico de la enfermedad y de los factores de riesgo se realizan al mismo tiempo. En el caso del registro de los factores de riesgo cardiovascular se comprobó que precedían al diagnóstico de la enfermedad, pero en el caso de los marcadores inflamatorios, fueron medidos en el

momento de inclusión en el estudio; por lo que no podemos asegurar si esos niveles inflamatorios estaban presentes antes de la enfermedad o si estos niveles han podido ser modificados por tratamientos posteriores al diagnóstico. Por lo tanto, no podemos inferir relaciones de causalidad con este tipo de estudio.

Algunos autores recomiendan más de una determinación analítica de los marcadores inflamatorios, especialmente en el caso de que estos estén excesivamente elevados[78], en los que pueden estar interfiriendo procesos inflamatorios agudos. En nuestro estudio, se descartaron los niveles de marcadores inflamatorios extremos de acuerdo a los puntos de corte publicados en la literatura científica.

Como todo estudio de casos y controles en el que la recogida de datos se hace de forma retrospectiva, ha podido existir un sesgo de memoria, que en nuestro estudio ha podido producirse en el registro de los antecedentes familiares realizado a través de la entrevista clínica, porque el resto de las variables fueron obtenidas a través de las historias clínicas informatizadas.

Se ha intentado controlar el sesgo del investigador a través de un mismo sistema de registro de datos tanto para los casos como para los controles, mediante la historia clínica informatizada y a través de un único cuaderno de recogida de datos (CRD). A pesar de ello, no podemos controlar totalmente las diferencias de registro que hayan podido producirse entre los distintos facultativos que intervinieron. En cuanto a las variables analíticas, el técnico encargado del procesamiento fue ciego al origen caso/control de la muestra.

## **5.2. Prevalencia de los Factores de Riesgo Cardiovascular**

### **5.2.1. Grupo Control**

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la diabetes, la hiperlipemia, y la obesidad del grupo control de nuestro estudio fue superior a la de otros estudios epidemiológicos en población española como el estudio DARIOS[197] el Metanálisis realizado por Medrano et al [198]; o el estudio EPICARDIAN[199]. Sin embargo, el porcentaje de fumadores fue inferior al de estos estudios. **Tabla 89**

El estudio DARIOS fue realizado a partir de 11 estudios poblacionales de 10 Comunidades Autónomas Españolas, y el Metanálisis realizado por Medrano et al incluye 48 trabajos referentes a 47 estudios de tipo transversal de poblaciones españolas publicados entre 1990 y 2003.

El estudio EPICARDIAN, estudio de cohortes sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos (>65 años), recogió una muestra aleatoria a partir de la población general de 3 zonas de España: Madrid (barrio de Lista y Las Margaritas de Getafe), Ávila (Arévalo) y Lugo (Begonte). El estudio EPICARDIAN-Lista[200] recoge los resultados del barrio de Lista de Madrid.

El estudio PREVENCAT(PREVENCIÓN de la ENFERMEDAD Cardiovascular y Actuación Terapéutica actual) [201], diseñado para estimar el control de los principales factores de riesgo cardiovascular en Atención Primaria, incluyó a pacientes clínicos con diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes tipo II o hiperlipemia de todas las comunidades autónomas españolas excepto Baleares

La mayor prevalencia de estos factores de riesgo de nuestro grupo control puede ser debido a un sesgo de selección de los pacientes al ser reclutados de los pacientes citados para analítica en sus centros de Atención Primaria, mientras que la población de los estudios incluidos en DARIOS es extraída de la población general y sólo 5 de los 48 trabajos incluidos en el metanálisis son de población sanitaria. El estudio PREVENCAT incluye una mayor proporción de hipertensos, diabéticos o hiperlipémicos que nuestra muestra, dado que los criterios de inclusión en el estudio era estar diagnosticados de algunas de estas patologías; por lo tanto no son cifras de prevalencia de los factores de riesgo en la muestra sino de porcentaje de inclusión de cada una de las patologías en el estudio.

Por otra parte los intervalos de edad incluidos en nuestro estudio, varones mayores de 45 años y mujeres mayores de 55 años sin límite superior de edad, son superiores a los del estudio DARIOS, que incluye una población entre 35 y 74 años, o la de los estudios incluidos en el Metanálisis que incorpora estudios realizados en escolares y solo 3 estudios en población con edades superiores a los 60-65 años sin límite superior de edad.

La prevalencia de hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes y obesidad aumenta con la edad, mientras que el hábito tabáquico disminuye[202, 203]. En España la prevalencia media de hipertensión arterial en la edad adulta es aproximadamente del 40% mientras que en los mayores de 60 años aumenta hasta un 60%.[204-206]. En el metanálisis de Medrano et al, la prevalencia media de hipertensión en mayores de 65 años alcanza el 66,7%. Dado que el grupo de mayores de 75 años suponen casi un 20% de nuestra muestra, este hecho podría explicar nuestra mayor prevalencia de hipertensión.

Si comparamos la prevalencia de HTA por intervalos de edad con la del estudio DARIOS, entre los 45 y 74 años, la prevalencia de HTA en todos los intervalos de edad (excluido el de >75 años, que no podemos comparar), es menor en nuestro estudio salvo en las mujeres entre 65 y 74 años en que es prácticamente igual. **Tabla 90**

Respecto al resto de los factores de riesgo, cuando comparamos la prevalencia estratificada por intervalos de edad con el estudio DARIOS, no se mantiene esta mayor prevalencia en todas las edades. La prevalencia de diabetes mellitus- II es menor en nuestro estudio excepto entre los 55 y 64 años; la prevalencia de hiperlipemia es menor en nuestro estudio excepto entre los 65 y 74 años y la de obesidad es también menor en nuestro estudio excepto en los varones de 55-64 años y las mujeres entre 65 y 74 años. La menor prevalencia del hábito tabáquico se mantiene en todos los intervalos de edad excepto en los varones entre 65 y 74 años que es igual.

Si comparamos la prevalencia por intervalos de edad con la del estudio de Baena et al [207], que utiliza una muestra de población >15 años extraída de forma aleatoria del censo de historias clínicas de un centro de salud, nuestra muestra presenta mayor prevalencia de HTA en los varones entre 55 y 64 años y las mujeres mayores de 65 años; mayor prevalencia de DM en ambos sexos entre 55 y 64 años, mayor prevalencia de hiperlipemia en todos los intervalos de edad pero menor porcentaje de fumadores en todos los intervalos de edad en ambos sexos.

Sin embargo, los resultados del estudio EPICARDIAN que incluye población >65 años y con una media de edad superior a la nuestra, presenta cifras de prevalencia de todos los factores de riesgo inferiores a las de nuestro

estudio, excepto en los resultados de EPICARDIAN-Lista, en el que los porcentajes de hipertensos son similares a los nuestros y la prevalencia de obesos y fumadores es superior.

Otra consideración que hay que tener en cuenta al comparar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular entre nuestro estudio y otros publicados es cómo se recogió esta prevalencia. En nuestro estudio se recogió a través de las historias clínicas y la entrevista clínica. En el estudio DARIOS fue recogida también de las historias clínicas pero corregida por las cifras de tensión arterial, glucemia o colesterol total que presentaban en el momento de la inclusión. Distingue entre prevalencia diagnosticada y real, al igual que en el estudio EPICARDIAN que indica dos prevalencias: la calculada según criterios de la OMS y la NCEP y la extraída de los cuestionarios. En este sentido el 2,5% de los pacientes no diagnosticados de hipertensión arterial de nuestra muestra presentaban cifras de PAS o PAD superiores a 140/90 en la toma única que se realizó en el momento de la entrevista clínica, un 2,6% de pacientes no diagnosticados de diabéticos presentaron una glucemia basal en la analítica de inclusión superior a 126 mg/dl, y un 3,1% de pacientes no diagnosticados de hiperlipemia presentaban un colesterol total superior a 250 mg/dl. En nuestro caso no los hemos considerado para cuantificar la prevalencia dado que se trataban de tomas únicas.

### **5.2.2. Grupo de Casos**

La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes que han sufrido un evento cardiovascular previo, no difirió significativamente de la del grupo control respecto a la hipertensión arterial y la diabetes. Sin embargo, sí se observó una proporción significativamente

superior de sujetos con hiperlipemia, con obesidad, con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica y de sujetos que alguna vez han fumado.

Al comparar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular del grupo de casos con otros estudios de prevención secundaria realizados en población española, fue superior en nuestro estudio para todos los factores de riesgo excepto para la diabetes **Tabla 91**.

El Programa 3C[208] y el estudio PREVESE II [209] realizan un análisis retrospectivo de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular registrados en las historias clínicas de pacientes dados de alta tras un infarto de miocardio de 25 y 74 hospitales españoles, respectivamente. El estudio [210] es un estudio prospectivo con una selección aleatoria de los hospitales españoles con unidad coronaria y control de calidad externo, en el que se incluyeron a los pacientes con infarto de miocardio ingresados en la unidad coronaria de 58 hospitales, recogándose las características clínicas además del tratamiento, la evolución hospitalaria y la supervivencia.

La prevalencia de HTA de nuestro estudio es mayor que la del estudio PREVESE II y PRIAMHO II, pero inferior a la del Programa 3C. En todos los estudios se observa una mayor prevalencia de hipertensión arterial en el grupo de mujeres. La edad media de nuestros casos ( $67,5 \pm 9,02$ ) es superior a la del Programa 3C ( $66,1 \pm 11,6$ ), a la del estudio PREVESE ( $64,3 \pm 12,7$ ) y a la del estudio PRIAMHO ( $65 \pm 12,8$ ). De igual modo, la edad media de las mujeres de nuestro estudio ( $73,76 \pm 7,6$ ) es superior a la del Programa 3C ( $71,2 \pm 10,4$ ) y a la del estudio PREVESE ( $70,1 \pm 11,4$ ), y además el porcentaje de mujeres de nuestros casos (37,6%) es considerablemente superior al 25% de mujeres de

los estos tres estudios. El hecho de que nuestra muestra tenga un mayor porcentaje de mujeres y una edad media superior podría justificar esta mayor prevalencia de hipertensión arterial.

La prevalencia de diabetes mellitus en nuestra muestra fue inferior a la encontrada en el Programa 3C y los estudios PREVESE y PRIAMHO. El mayor porcentaje de diabéticos del estudio PREVESE está diagnosticado de diabetes mellitus tipo II (22,6% del 26,5% de diabéticos), por lo que cabría esperar una mayor proporción de obesidad en este estudio, sin embargo el porcentaje de obesos es bastante inferior al de nuestra muestra, al igual que la del Programa 3C. Esto puede explicarse porque el dato de obesidad está registrado en menos del 60% de las historias clínicas del estudio PREVESE y en 41% de las del Programa 3C, por lo que probablemente sea una prevalencia infraestimada.

Es llamativa la mayor prevalencia de hiperlipemia en nuestra muestra respecto a los estudios PREVESE y PRIAMHO y la del mayor porcentaje de fumadores respecto a los tres estudios. En este caso, hemos registrado este dato de nuestra muestra incluyendo a los exfumadores y no sólo a los fumadores actuales, dado que el dato de consumo de tabaco es registrado en el estudio 3C, PREVESE y PRIAMHO en el momento del ingreso por infarto de miocardio y en nuestro estudio es recogido años más tarde de dicho evento cardiovascular, con el posible abandono del hábito tabáquico posterior a este.

El porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica de nuestro estudio fue muy superior al del Programa 3C y el estudio PREVESE. Dado que este dato solo fue registrado en el 33,4 % y el 45,3 % de las historias, respectivamente, muy probablemente esté infraestimado en estos estudios.

## Relación entre marcadores inflamatorios y escalas de riesgo cardiovascular

**Tabla 89: Prevalencia de Factores de riesgo cardiovascular en población española sin cardiopatía isquémica**

Estudio	Población	Años	Edad Media			HTA			DM-II			Hiperlipemia			Fumadores			Obesidad			Síndrome Metabólico		
			GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON
<b>Nuestro estudio</b>	Atención Primaria (Madrid)	2002-8	68,1 ±10,6	72,9 ±8,9	65,8 ±10,6	<b>54,80%</b>	<b>69,52%</b>	<b>46,24%</b>	<b>26,40%</b>	<b>23,00%</b>	<b>21,00%</b>	<b>47,00%</b>	<b>56,19%</b>	<b>41,14%</b>	<b>13,10%</b>	<b>0,00%</b>	<b>20,80%</b>	<b>33,6%</b>	<b>41,35%</b>	<b>28,49%</b>	<b>17,1%</b>	<b>15,9%</b>	<b>17,9%</b>
<b>DARIOS</b>	10 estudios población general de 10 CCAA españolas	2000-9	54 ±11			29,00%	29-39%	29-47%	14,00%	10-11%	13-16%	34,00%	32,00%	35,00%		21,00%	33,00%		29,00%	29,00%			
<b>Metanálisis</b>	47 estudios poblaciones españolas. Población general, escolar, laboral y AP	1990-2003				* 66,7% en >60 años	33%*	34,8%*		8,80%	11,70%		22,80%	20,90%		24,30%	21,10%		23,20%	17,90%			
<b>EPICARDIAN</b>	Población General (Madrid, Ávila y Lugo)	1994	74,38 ±6	76	73	45,2- 43,9%			13,4- 15,6%			26,4- 29%			11,30%								
<b>EPICARDIAN-Lista</b>	Población General (Madrid)	1994	75	75	74,9	56,8%	60,4%	53,6%	6,70%	5,8%	8%	26,60%	32,8%	16,8%	13,90%	8,7%	21,8%	59,70%	54,7%	67,8%			
<b>PREVENCAT</b>	Atención Primaria 17 CCAA españolas	2002-3	64 ±11,3			78,9%			37,5%			58,4%									50,6%		

Tabla 90: Comparación de Prevalencia de Factores de riesgo cardiovascular por intervalos de edad

		HTA			DM-II			Hiperlipemia			Fumadores			Obesidad		
		Nuestro estudio	DARIOS	Baena et al	Nuestro estudio	DARIOS	Baena et al	Nuestro estudio	DARIOS	Baena et al	Nuestro estudio	DARIOS	Baena et al	Nuestro estudio	DARIOS	
<b>Media</b>	MUJER	<b>69,52%</b>	39,0%	34,5%	<b>23,0%</b>	16,0%	14%	<b>56,19%</b>	32,0%	23,9%	<b>0,0%</b>	21,0%	25,7%	<b>41,35%</b>	29,0%	
	VARON	<b>46,24%</b>	47,0%	32,7%	<b>21,0%</b>	11,0%	17,5%	<b>41,14%</b>	35,0%	19,4%	<b>20,8%</b>	33,0%	45,3%	<b>28,49%</b>	29,0%	
<b>EDAD</b>	<45	MUJER	-	12,0%	2,5%	-	3,0%	0,1%	-	19,0%	4,9%	-	36,0%	30,6%	-	15,0%
		VARON	-	24,0%	6,2%	-	5,0%	2,8%	-	32,0%	3,3%	-	40,0%	34,6%	-	22,0%
	45-54	MUJER	-	31,0%	22,9%	-	8,0%	9%	-	37,0%	16,8%	-	26,0%	26,2%	-	26,0%
		VARON	<b>20,0%</b>	42,0%	27,6%	12,0%	14,0%	14,9%	<b>32,0%</b>	46,0%	21,5%	<b>24,0%</b>	38,0%	46,2%	<b>16,0%</b>	30,0%
	55-64	MUJER	<b>47,6%</b>	55,0%	47,7%	28,6%	16,0%	18,1%	<b>38,1%</b>	55,0%	37,1%	<b>0,0%</b>	9,0%	9,7%	<b>33,3%</b>	38,0%
		VARON	<b>54,2%</b>	61,0%	36,4%	25,4%	23,0%	19,6%	<b>40,0%</b>	49,0%	27%	<b>16,4%</b>	29,0%	38,2%	<b>40,0%</b>	33,0%
	65-74	MUJER	<b>72,7%</b>	72,0%	65,7%	15,2%	24,0%	28,2%	<b>66,7%</b>	59,0%	43,1%	<b>0,0%</b>	3,0%	3,6%	<b>50,0%</b>	44,0%
		VARON	<b>44,4%</b>	72,0%	55,4%	18,5%	29,0%	31,6%	<b>51,9%</b>	47,0%	28,6%	<b>22,6%</b>	22,0%	26,9%	<b>20,8%</b>	30,0%
>75	MUJER	<b>78,0%</b>	-	74,4%	22,0%	-	30,5%	<b>58,0%</b>	-	38,5%	<b>0,0%</b>	-	0%	<b>40,0%</b>	-	
	VARON	<b>53,1%</b>	-	71,9%	18,2%	-	26,6%	<b>30,3%</b>	-	15,6%	<b>15,6%</b>	-	25,6%	<b>29,0%</b>	-	

Tabla 91: Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con cardiopatía isquémica

Estudio	Población	Años	Edad Media			HTA			DM			Hiperlipemia			Fumadores			Obesidad			Antecedentes Familiares		
			GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON	GLOBAL	MUJER	VARON
<b>Nuestro estudio</b>	144 de Atención Primaria Madrid	2002-8	67,5 ±9	73,76 ±7,6	65,31 ±4,5	53,50%	70,27%	47,62%	24,60%	29,73%	25,23%	75,00%	64,86%	78,50%	62,2%*	13,9%*	78,5%*	43,80%	58,33%	38,61%	40,70%	43,24%	38,32%
<b>PROGRAMA 3C</b>	3.215 de 25 hospitales españoles	1998	66,1 ±11,6	71,2 ±10,4	64,1 ±11,5	56,00%	71,30%	50,80%	31,00%	45,80%	26,00%	74,30%	77,90%	73,10%	40,60%	11,80%	48,80%	17,50%	22,90%	15,90%	9,80%	9,00%	10,00%
<b>PREVESE II</b>	2.054 de 74 hospitales españoles	1998	64,3 ±12,7	70,1 ±11,4	62,2 ±12,5	47,50%	65,60%	41,30%	26,20%	40,70%	21,80%	34,00%	34,50%	33,80%	35,40%	9,50%	44,00%	31,00%	33,70%	28,60%	7,30%	10,70%	9,80%
<b>PRIAMHO II</b>	6.221 de 58 hospitales españoles	2000	65,4 ±12,8			46,10%			29,40%			40,30%			44,10%								

\* Fumadores actuales + Exfumadores

### 5.3. Síndrome Metabólico

La prevalencia de Síndrome Metabólico difiere según los criterios diagnósticos utilizados. Como he desarrollado en la introducción, los criterios diagnósticos del Síndrome Metabólico han ido modificándose de acuerdo a diferentes consensos. Para poder hacer un estudio comparativo de la prevalencia del Síndrome Metabólico de nuestra muestra con la de otros estudios, es necesario considerar los criterios diagnósticos utilizados. En la [Tabla 92](#) se recogen los principales estudios realizados en población española.

La prevalencia de Síndrome Metabólico en nuestra muestra, de acuerdo a los criterios de la ATP III[142] revisados en 2004 (R-ATP III) y el consenso *Joint Interim Statement* (JIS 2009)[146] modificando el criterio de obesidad central de la circunferencia abdominal por el de IMC superior a 28.8[148], fue de 26,7% de forma global (29,3% en mujeres y 24,4% en varones), 26,81% en los casos (32,4% en mujeres y 24,8% en varones) y 25,58% en los controles (28,1% en mujeres y 24,1% en varones), sin diferencias significativas entre grupos y entre sexos.

Si comparamos nuestros resultados con los del estudio MESYAS (*Metabolic Syndrome in Active Subjects*)[148] que es un estudio también de casos y controles realizado en un grupo de trabajadores varones de una fábrica de Valencia, de edades comprendidas entre 21 y 75 años, que utiliza los mismos criterios diagnósticos que hemos utilizado en nuestro estudio, la prevalencia de este estudio de Síndrome Metabólico entre los casos es muy superior a la nuestra aunque presenta una prevalencia inferior entre los controles.

En el estudio MADRIC[211], estudio trasversal de población general de la zona norte de Madrid, la prevalencia de Síndrome metabólico según los criterios R-ATPIII fue

muy similar a la de nuestro estudio, 24,6% pero con mayor proporción en varones que en mujeres.

La prevalencia encontrada en estudios multicéntricos como el estudio DARIOS[212] o el estudio HERMEX[213] fue ligeramente superior a la nuestra aunque la edad media de la población estudiada fue significativamente inferior a la media de edad de nuestro estudio. En ambos se utilizaron los criterios JIS 2009 para definirlo.

En los estudios PREVENCAT [214]y PREDIMED[215] la prevalencia de síndrome metabólico fue muy superior a la de nuestro estudio. Ambos estudios se diseñaron para el estudio del control de los factores de riesgo cardiovascular y era criterio de inclusión padecer uno o varios de ellos. Esto explica la mayor prevalencia de Síndrome Metabólico.

El estudio de Gravila et al.[216], que presenta una prevalencia de Síndrome Metabólico similar a la nuestra según los criterios R-ATP III, muestra una prevalencia mayor si se aplican los criterios JIS 2009, considerando la circunferencia abdominal para Europa (>94 cm en varones y > 80 en mujeres). Esta es una limitación de nuestro estudio, al definir la obesidad abdominal como un IMC 28,8 equivalente a una circunferencia abdominal superior a 102 cm.

Como indiqué en el capítulo de la introducción, en 2010 la OMS[147] publicó unos nuevos criterios para definir el Síndrome Metabólico, introduciendo el concepto de Síndrome Metabólico Premórbido, en el que excluía a los pacientes con diagnóstico de Diabetes y los pacientes que hubieran sufrido un evento cardiovascular previo. En nuestro estudio la prevalencia de Síndrome Metabólico premórbido es de 12,6%, inferior a la de otros estudios como el estudio DARIOS (24%), el estudio HERMEX (20,8%), y el estudio IMAP[217] (17,20% a 21,4%, según los criterios).

Tabla 92: Prevalencia del Síndrome Metabólico

Estudio			Criterios Diagnósticos	Prevalencia								
				Casos + Controles			Casos(ECV previa)			Controles(no ECV previa)		
		Edad media		Global	Mujeres	Varones	Global	Mujeres	Varones	Global	Mujeres	Varones
Nuestro estudio	Casos y controles AP. Madrid	67,9±10,1	R-ATPIII,JIS 2009*	26,7%	29,3%	25,4%	26,81%	32,40%	24,80%	25,58%	28,10%	24,10%
			OMS-2010**	-	-	-	-	-	-	12,60%		
MESYAS	Casos y controles Valencia	Varones 49,9±7	JIS 2009 *	-	-	-	-	-	44,20%	-	-	16,80%
MADRIC	Trasversal Madrid	53±11,1	IDF	30,9%	24,5%	37,7%						
			R-ATPIII	24,6%	20,8%	28,7%						
PREVENCAT[214]	Trasversal. Multicéntrico	64±11,3	ATP-III	50,60%								
DARIOS	Trasversal Multicéntrico	54±11	JIS 2009	31,00%	29,00%	32,00%						
			OMS-2010**							24,00%		
Jover et al.[218]	Trasversal. Multicéntrico	62.4±11.9	ATP-III				50,90%	66,30%	47,30%			
			OMS-2010**				34,60%					
PREDIMED	Trasversal. Reus		R-ATP-III							62,50%	69,50%	53,90%
HERMEX	Trasversal. Badajoz	50,8±16,4	JIS 2009	33,60%	30,90%	36,70%						
			OMS-2010 **							20,80%		
Gavrila et al	Trasversal. Murcia	47,4±17,7	R-ATPIII	27,20%								
			JIS2009(CA 94-80)	33,20%								
IMAP	Trasversal. AP. Málaga	41,3±14,6	ATP-III**							17,20%	14,40%	20,20%
			JIS 2009**							21,40%	16,10%	26,80%

\* CA sustituida por IMC

\*\*Excluidos DM y ECV

## **5.4. Grado de control de los Factores de riesgo**

### **5.4.1. Hipertensión Arterial:**

Como se expone en el capítulo de Resultados, no evidenciamos diferencias significativas en las categorías de control de la PAS de la Guía Europea (2007)[195] , entre los dos grupos clínicos de nuestro estudio y tampoco entre ambos sexos.

Al comparar el grado de control de la TA con otros estudios, considerando como buen control, cifras de PAS inferiores a 140 y de PAD inferiores a 90 en pacientes de riesgo cardiovascular medio y bajo; y cifras de PAS menores a 130 y de PAD menores a 85 en pacientes de alto riesgo como los diabéticos y los que han sufrido un evento cardiovascular previo; nuestro estudio presentó un buen control tensional en el 77,2% del grupo de pacientes que no son diabéticos ni han sufrido un evento cardiovascular previo; y en un 48,1% del grupo de diabéticos y casos. De forma global, de toda la muestra existe un buen control tensional en el 62,2% de los sujetos. [Tabla 93](#)

Tabla 93: Control de TA en Nuestro Estudio

TA controlada no DM ni CASO (PAS>140 y PAD<90)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
<b>Validos</b>	NO	46	10,8	22,8	22,8
	SI	156	36,7	<b>77,2</b>	100,0
	Total	202	47,5	100,0	
<b>Valores perdidos</b>		223	52,5		
<b>Total</b>		425	100,0		
TA controlada en DM y CASO (PAS<130 y PAD<85)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
<b>Válidos</b>	NO	111	26,1	51,9	51,9
	SI	103	24,2	<b>48,1</b>	100,0
	Total	214	50,4	100,0	
<b>Valores perdidos</b>		211	49,6		
<b>Total</b>		425	100,0		
TA controlada GLOBAL					
<b>GLOBAL</b>	NO	157	36,9	37,7	
	SI	259	60,9	<b>62,2</b>	
	Total	416			
	Total muestra	425			

El grado de control de tensión arterial en nuestro estudio es superior al del resto de los estudios con los que hemos comparado [Tabla 96](#). Si comparamos el grado de control por sexos, el estudio DARIOS[32] presenta un ligero mejor control en mujeres que nuestra muestra pero un peor control en varones.

Este buen control tensional se mantiene en el grupo de mayores de 60 años (77,2% en el grupo de bajo y moderado riesgo y del 47,3% en diabéticos y casos), **Tabla 94**, que es muy superior al 16,3% observado en el estudio de Banegas et al [205] realizado exclusivamente en población mayor de 60 años.

**Tabla 94: Control TA en grupo >60 años de Nuestro estudio**

		EDAD>60 años			
		NO		SI	
		N	%	N	%
<b>TA controlada no DM ni CASO</b>	NO	12	21,8%	33	22,8%
	SI	43	78,2%	112	<b>77,2%</b>
<b>TA controlada en DM y CASO</b>	NO	24	49,0%	87	52,7%
	SI	25	51,0%	78	<b>47,3%</b>
<b>Global</b>	NO	36	34,62%	120	38,71%
	SI	68	65,38%	190	<b>61,29%</b>
	Total	104	100%	310	100%

#### 5.4.2. Hiperlipemia

En nuestro estudio hemos observado diferencias significativas en el porcentaje de pacientes clasificados dentro de cada categoría de control según la ATPIII entre el grupo de casos y controles, encontrando una proporción significativamente superior de pacientes dentro del nivel deseable de colesterol total y el nivel óptimo de colesterol LDL en el grupo de casos con mayor proporción de pacientes en el resto de los intervalos en el grupo control, sin encontrar diferencias significativas en los niveles de colesterol HDL.

Si comparamos el grado de control de la hiperlipemia según el objetivo de control del colesterol LDL en función del riesgo cardiovascular: LDL <100 para diabéticos y antecedentes de ECV previa; LDL <130 para pacientes con 2 o 3 factores de riesgo cardiovascular o LDL <160 para pacientes con 1 o ningún factor de riesgo; el porcentaje de pacientes bien controlados es del 40,7% en el grupo de diabéticos y

casos; del 46,2% en los pacientes con 2 o 3 factores de riesgo (excluido diabetes y casos), y del 85,4% en pacientes con uno o ningún factor de riesgo cardiovascular. De forma global, el grado de control de la hiperlipemia en nuestra población es del 54,3%. **Tabla 95**

**Tabla 95: Control de Hiperlipemia en Nuestro estudio**

LDL <100 en DM y CASO					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b>	NO	121	28,5	59,3	59,3
	SI	83	19,5	<b>40,7</b>	100,0
	Total	204	48,0	100,0	
<b>Perdidos</b>	System	221	52,0		
<b>Total</b>		425	100,0		
LDL<130 2-3FR (Excluidos DM y CASO)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b>	NO	28	6,6	53,8	53,8
	SI	24	5,6	<b>46,2</b>	100,0
	Total	52	12,2	100,0	
<b>Perdidos</b>	System	373	87,8		
<b>Total</b>		425	100,0		
LDL<160 0-1FR (Excluidos DM y CASO)					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b>	NO	15	3,5	14,6	14,6
	SI	88	20,7	<b>85,4</b>	100,0
	Total	103	24,2	100,0	
<b>Perdidos</b>	System	322	75,8		
<b>Total</b>		425	100,0		
LDL controlado GLOBAL					
<b>GLOBAL</b>	NO	164	38,6	45,7	
	SI	195	45,9	<b>54,3</b>	
	Total	359			
	Total muestra	425			

Al comparar este grado de control con el de otros estudios, [Tabla 96](#) , fue superior al porcentaje global de los pacientes controlados en el estudio PREVENCAT[214] o en el de Seculi et al[219]. El estudio DARIOS[32] presenta un mejor control en las mujeres pero peor que nuestro estudio en los varones.

### **5.4.3. Diabetes Mellitus**

Al no disponer de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los pacientes diabéticos de nuestro estudio, el grado de control tuvo que evaluarse con el nivel de glucemia.

El estudio PREVENCAT utiliza como criterio de buen control la glucemia basal menor a 126 mg/dl en pacientes diabéticos. En nuestra muestra el 31,3% de los pacientes diabéticos estaba controlado con este criterio frente a un 26,8% del estudio PREVENCAT[214]. En el estudio de Conthe et al[220] la media de glucemia basal en pacientes diabéticos fue de  $181,1 \pm 47,3$  mg/dl mientras que en nuestro estudio fue de  $152 \pm 48$  mg/dl. En el estudio PRESCOT[221] la media de glucemia basal en pacientes diabéticos fue de  $141,2 \pm 39,1$ , y en el de A. Rodriguez et al [222], en población de Atención Primaria la media de glucemia basal en diabéticos fue de  $142,2 \pm 36$ .

Aunque la media de las glucemias basales de una sola analítica no sea la mejor forma de evaluar el control glucémico en el paciente diabético, en comparación con los estudios indicados que utilizan el mismo criterio, el control glucémico de nuestra muestra es intermedio.

Tabla 96: Grado de control de los factores de riesgo cardiovascular: HTA e hipercolesterolemia

Estudio	Población	Edad Media	HTA				Hipercolesterolemia				
			Criterios	Total	Mujeres	Varones	Criterios	Total	Mujeres	Varones	
Nuestro estudio	AP. Madrid	67,9±10,1	<140/90	77,20%	77,60%	76,80%	LDL <100	40,70%	31,70%	44,40%	
			<130/85	48,10%	40,60%	51,30%	LDL<130	46,20%	51,90%	40,00%	
			TA controlada	62,2%			LDL<160	85,40%	73,50%	91,20%	
								LDL controlado	52,32%	47,54%	57,38%
PREVENCAT[214]	AP. 17 CCAA españolas	64±11,3	<140/90	40,00%			LDL <100	42,60%			
			<130/85				LDL<130				
							LDL<160				
PRESCAP[223]	AP. 17 CCAA españolas	63,3±10,8	<140/90	36,10%							
			<130/85								
DARIOS[32]	Población general de 10 CCAA españolas	54 ±11	<140/90		42,00%	34,00%	LDL <100				
							LDL<130		52,00%	46,00%	
							LDL<160				
Benítez et al[224]	AP Cataluña	64,9±0,5	<140/90	25,70%							
			<130/85	6,70%							
Mena Martín et al.[225]	Pobl.general. Valladolid Solo DM	44,0±6,2	<130/85	33,00%							
Seculi et al.[219]	AP Cataluña	>15años	<140/90	32,30%	32,40%	32,20%	LDL<160	31,20%	36,60%	22,90%	
Banegas et al.[205]	Multicéntrico	>60 años		16,30%							
Banegas et al.[226]	Unidades hospitalarias de HTA	58.6 ±12	<140/90	43,50%							
			<130/85	13,2%(DM) 17%(IRC)							

## **5.5. Marcadores inflamatorios y Factores de riesgo cardiovascular:**

### **5.5.1. Hipertensión arterial:**

En nuestro estudio hemos detectado en pacientes hipertensos niveles significativamente superiores de PCR; IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , ICAM-1 y VCAM-1. En el grupo control, fue significativamente superior el rango promedio de ICAM1 y VCAM1 y en los casos, además de la ICAM1 y la VCAM 1 fueron significativamente superiores en hipertensos la PCR y la IL6.

Este resultado es concordante con el de otros estudios como el de Cottone et al [227] que compararon un grupo de 216 hipertensos con 55 controles. En este estudio los niveles de PCR, TNF- $\alpha$ , ICAM-1 y VCAM-1 eran significativamente superiores ( $p < 0,001$ ) en el grupo de hipertensos. Parissis et al [228], Mazzone et al [229] y Madej et al [230] también evidenciaron un nivel significativamente superior de ICAM-1 y VCAM-1 en hipertensos y Kuklinska et al [231], un nivel significativamente superior de PCR en hipertensos.

Al comparar el grado de control de la hipertensión arterial con los niveles de marcadores inflamatorios en nuestro estudio se observaron diferencias significativas en los niveles de IFN- $\gamma$ , IL-13, IL2, TNF- $\alpha$  e IL-4, siendo significativamente superior en el rango de PAS 120-129 y  $>160$  respecto al resto de los intervalos. En nuestro estudio hemos utilizado las categorías de control de PAS de la Guía Europea [195], utilizadas por la ATP III, pero otros estudios como el de Magen et al [232] utiliza el criterio de falta de control de PAS  $>140/90$  y  $>130/80$  en diabéticos. Preston et al [233] utiliza el criterio de control de la Hipertensión arterial de la PAD, observando niveles de ICAM 1 y

VCAM1 superiores en pacientes con PAD >90.

En nuestro estudio se observa un nivel significativamente superior de PCR en pacientes con PAS o PAD no controlada de acuerdo a estos criterios. [Tabla 97](#)

**Tabla 97: Diferencias significativas de Marcadores inflamatorios según control de la PAS y PAD**

		PCR			p
		N	Mediana	Rango promedio	
<b>PAS controlada</b>	SI	317	1,04	186,51	<b>0,03</b>
	<b>NO</b>	66	<b>1,63</b>	<b>218,37</b>	
	Total	383	1,08		
<b>PAD controlada</b>	SI	375	1,05	190,32	<b>0,04</b>
	<b>NO</b>	8	<b>3,82</b>	<b>270,94</b>	
	Total	383	1,08		

En el análisis multivariable se evidenció que el ser hipertenso se asocia de forma directa con el nivel de VCAM1 pero no se detectó de forma significativa que el grado de control de la hipertensión se asocie de forma independiente con el nivel de ninguno de los marcadores inflamatorios. Además se detectó que la edad se relaciona de forma independiente con la VCAM1 y el ser mujer con los niveles de ICAM1. Estos resultados son concordantes con los obtenidos en el análisis univariante entre la edad, sexo e hipertensión y los marcadores inflamatorios.

### 5.5.2. Diabetes Mellitus y Síndrome Metabólico

En nuestro estudio las medianas de todos los marcadores inflamatorios, excepto las Hsp60, fueron superiores en los pacientes diabéticos pero solo evidenciamos significación estadística en las medianas de PCR, e IL4. Al comparar por grupo clínico, en los controles fue superior la mediana de PCR y de IL4 en los diabéticos, y en los

casos, la de VCAM1. En los pacientes con Síndrome metabólico fueron significativamente superiores las medianas de PCR, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL2, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, e ICAM-1

Como he indicado en la introducción, múltiples estudios de cohorte indican que la PCR añade información sobre riesgo cardiovascular en todos los niveles del síndrome metabólico y es predictiva de la aparición de diabetes tipo 2, que comparte procesos inflamatorios comunes con la aterosclerosis[73, 74, 234, 235]. Además en diversos estudios se ha evidenciado la relación entre los niveles de PCR y los de microalbuminuria como indicadores de nefropatía en pacientes diabéticos[236-239] y de otras complicaciones diabéticas[239].

Los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$ , IL-6 y PCR están aumentados en pacientes obesos y diabéticos, y por consiguiente en pacientes con síndrome metabólico [240-243]. El TNF- $\alpha$  y la IL-6 parecen desempeñar un papel clave en la mediación de la resistencia insulínica[244].

También se ha evidenciado en diversos estudios niveles superiores de los marcadores de activación endotelial (ICAM-1 y VCAM-1) en diabéticos[245-248].

En el estudio MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular)[211] realizado en población general de la Comunidad de Madrid, se observaron niveles elevados de PCR (> 3mg/L) en una mayor proporción en pacientes con Síndrome Metabólico (OR 1,74[1,27-2,38]) una vez ajustados por edad, sexo y actividad física.

En el análisis multivariable de nuestro estudio el ser diabético se asoció de forma independiente con los niveles de Hsp 60 y de forma cercana a la significación con la

PCR ( $p$  0,08). Tener Síndrome Metabólico se asoció significativamente y de forma independiente con los niveles de PCR y TNF- $\alpha$ .

### 5.5.3. Hiperlipemia

En nuestro estudio solo hemos evidenciado en los pacientes con hiperlipemia un rango promedio de ICAM 1 superior en los controles y de IFN- $\gamma$  en los casos.

Otros estudios han evidenciado también niveles superiores de los marcadores de activación endotelial en pacientes con hiperlipemia. Pauciullo et al[249] observaron niveles superiores de PCR, TNF- $\alpha$ , VCAM-1 en pacientes con hiperlipemia familiar combinada. Calan et al[250], que compararon los niveles de PCR, ICAM-1 y VCAM-1 entre un grupo de pacientes con hipercolesterolemia poligénica, otro con hipertrigliceridemia aislada y un grupo control; solo evidenciaron niveles significativamente superiores de estos marcadores en los pacientes con hipercolesterolemia pero no en los que tenían hipertrigliceridemia aislada. Sin embargo Benítez et al[251] si obtuvieron un nivel significativamente superior de ICAM-1 y VCAM-1 en pacientes con hipertrigliceridemia respecto a pacientes con niveles normales de triglicéridos.

La disminución del colesterol plasmático, a través de la dieta o fármacos hipolipemiantes reduce la expresión de VCAM-1[252]. El hecho de que el 77,8% de los casos y el 25,62% de los controles de nuestro estudio están tratados con estatinas ha podido influir en que se evidencien niveles superiores de ICAM1 en los controles. La disminución de la VCAM1 con el tratamiento farmacológico es una conclusión que puede derivarse también del resultado del análisis multivariable de nuestro estudio en el que los niveles de LDL-c y el tratamiento con estatinas se relacionó de forma inversa

e independiente con los niveles de VCAM1.

En el análisis multivariable también se evidenció que el nivel bajo de HDL-c se parece asociarse de forma independiente con la PCR.

#### **5.5.4. Tabaco**

El tabaco induce una respuesta inflamatoria tanto a nivel local como de forma sistémica, y por lo tanto niveles elevados de marcadores inflamatorios[69, 253].

Sin embargo, en nuestro estudio, solo evidenciamos niveles superiores de PCR en fumadores dentro del grupo control, mientras que los niveles de IFN- $\gamma$ , de TNF- $\alpha$  y de IL4 fueron más elevados en los no fumadores; sin encontrar diferencias significativas dentro del grupo de los casos. Al hacer la comparación entre los sujetos que alguna vez habían sido fumadores y los que nunca lo habían sido, se observó una mediana significativamente superior de IL5 en los que alguna vez habían sido fumadores y de IL1b en los que nunca lo habían sido. Al incluir en la comparación las categorías de exfumador y fumador pasivo, se detectó un nivel significativamente superior de IL-5 en fumadores pasivos respecto a los demás grupos, y la IL1b fue significativamente superior en los no fumadores.

Estos resultados no son concordantes con lo obtenidos por otros grupos, como el de Petrescu et al[254] y Diez-Pina et al[255], que evidenciaron niveles superiores de TNF- $\alpha$  en fumadores respecto a los no fumadores. Ambos son estudios realizados en un tamaño muestral pequeño, Petrescu et al incluyeron exclusivamente varones sin patología conocida, 43 fumadores y 19 no fumadores y Diez-Pina et al, 8 fumadores y 9 no fumadores. En nuestro estudio al comparar los niveles de TNF- $\alpha$  por grupo clínico

los niveles fueron superiores en los no fumadores dentro de los controles.

En estudios sobre el grado de inflamación en los fumadores pasivos, Hamer et al [256] y Jefferis et al [257] obtuvieron una relación significativa entre el grado de exposición pasiva al tabaco y los niveles de PCR. En nuestro estudio hemos obtenido un nivel significativamente superior de IL-5 en fumadores pasivos respecto al resto de los sujetos. La IL-5 parece tener un papel protector en la aterogénesis, pero en estudios que analizan la variación de los niveles de marcadores inflamatorios tras la exposición al humo del tabaco observan un incremento inicial con una disminución posterior de los niveles de IL-5 [258, 259].

Reichert et al [260] detectaron una disminución de los niveles de TNF-  $\alpha$  y VCAM 1 en un grupo de 46 mujeres tras el abandono del consumo tabáquico.

El hecho de que en nuestro estudio los niveles de marcadores inflamatorios estén en general más elevados en los no fumadores que en los fumadores dentro de los controles y al contrario en los casos, puede ser debido a que hay otras covariables que pueden estar influyendo en estos resultados.

En el análisis multivariable se evidenció una asociación significativa entre ser fumador actual y el nivel de IL5 y VCAM1 de forma independiente a los otros factores de riesgo incluidos.

### **5.6. Riesgo cardiovascular e inflamación**

En nuestro estudio hemos evidenciado diferencias significativas al comparar los niveles de marcadores inflamatorios entre las categorías de riesgo de las diferentes escalas tanto en los casos como en los controles.

En los controles, esta diferencia se ha detectado entre las categorías de Muy Alto o Alto riesgo respecto a la de Moderado o Bajo riesgo para los niveles de PCR y Hsp 60 con las escalas de Framingham D'Agostino, Wilson, Framingham para eventos duros y DORICA, y de los niveles de ICAM1 y VCAM1 con la escala de SCORE.

En el análisis multivariable se evidenció que esta asociación entre los niveles de PCR, Hsp 60, ICAM 1 y VCAM 1 con el riesgo cardiovascular alto era independiente del tratamiento con estatinas y el índice de masa corporal. Este resultado es muy relevante considerando que casi el 25% de los controles de nuestro estudio estaba tratado con estatinas y alrededor del 70% tenían un IMC elevado.

Cuando se ajustó el análisis a los factores de riesgo cardiovascular utilizados para el cálculo del riesgo cardiovascular (edad, sexo, PAS, LDL-c, HDL-c, la diabetes y ser fumador) esta asociación no fue significativa, lo que puede indicarnos que la influencia de estos marcadores inflamatorios en el riesgo cardiovascular no es independiente, sino a través su asociación con los factores de riesgo cardiovascular.

En este sentido, Ridker et al [65] , compararon los niveles de PCR, IL-6 e ICAM-1, entre otros marcadores, entre las distintas categorías de riesgo según la escala de Framingham en una cohorte de casi 30.000 mujeres aparentemente sanas. Aunque los tres marcadores presentaron una asociación significativa con el riesgo cardiovascular,

la PCR fue el único en el que se evidenció una asociación independiente al IMC, la hipertensión, la diabetes o los antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.

St.Pierre et al.[261], en el estudio de una cohorte de 1982 varones sin evento cardiovascular previo del estudio Quebec, no evidenciaron una asociación independiente de los niveles de PCR con el riesgo cardiovascular alto, pero sí de la IL-6, ajustado por los niveles de otros marcadores (PCR y fibrinógeno), la edad, la PAS, la diabetes, el ser fumador, el IMC y el tratamiento con estatinas.

Park et al [262], estudiaron una muestra de 6.300 sujetos sin eventos cardiovasculares previos, que fue categorizada por niveles de riesgo según la escala de Framingham modificada por los criterios de la ATP III, y observaron una asociación significativa entre los niveles de PCR elevada y las categorías de alto riesgo, ajustada a la edad, al sexo, el IMC y otras comorbilidades.

Sin embargo, el estudio de De Ruijter [263], realizado en población de edad avanzada, no evidenció esta asociación significativa entre las distintas categorías de riesgo de Framingham y los niveles de PCR, e IL-6, aunque sí de la Homocisteína; resultado concordante con el de Sattar[264] que no observó un incremento significativo en la predicción del riesgo cardiovascular según los niveles de PCR.

En los pacientes de nuestro estudio que habían sufrido un evento cardiovascular previo obtuvimos diferencias significativas en los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-13 y VCAM1 entre las categorías de riesgo de la escala de Framingham para eventos subsecuentes. Al ajustarlo por IMC y tratamiento con estatinas se evidenció una asociación significativa del TNF- $\alpha$ , que como he indicado anteriormente es un dato

significativo dado que cerca de un 80% de los casos de nuestro estudio estaba tratado con estatinas y más del 70% presentaba un IMC elevado.

Esta asociación significativa no se detectó al introducir en el análisis los factores de riesgo cardiovascular.

En el estudio de Bahadursingh et al.[265], un estudio de casos y controles retrospectivo con un tamaño muestral de 300 pacientes, similar a nuestro estudio, se encontró una asociación significativa entre los niveles de PCR y el riesgo cardiovascular elevado, y en el límite de la significación ( $p$  0,058) cuando era ajustado por otras variables como el tratamiento con estatinas, la edad, el sexo, la diabetes, la hipertensión o el ser fumador.

En nuestro estudio no evidenciamos asociaciones significativas en el resto de marcadores inflamatorios (IFN-  $\gamma$ , IL1b, IL2, IL5, IL10) con los niveles de riesgo cardiovascular.

Tampoco se obtuvieron diferencias significativas entre las distintas categorías con las escalas de REGICOR y REGICOR para eventos duros, debido a que ambas escalas clasifican como bajo riesgo al 95,5 y 98,2% de los controles, respectivamente, y tampoco con la escala de Framingham para eventos subsecuentes que clasifica como bajo riesgo al 98,3% de los casos.

A modo de resumen antes de enumerar las conclusiones de este estudio, la muestra de nuestro estudio se caracterizó por tener una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tanto en el grupo de pacientes diagnosticados de algún evento cardiovascular previo como en el grupo control. El grado de control de estos factores de

riesgo era mejor que en otras poblaciones españolas estudiadas. Hemos evidenciado una asociación entre los niveles de algunos marcadores inflamatorios y los factores de riesgo cardiovascular y el grado de control de los mismos. Aunque hemos detectado una asociación significativa entre algunos marcadores inflamatorios y niveles altos en la estimación del riesgo cardiovascular por diferentes escalas, esta asociación no parece ser independiente de los factores de riesgo cardiovascular, aunque sí de otros factores de confusión como el tratamiento con estatinas o el IMC.

**Conclusiones**



## 6. Conclusiones:

---

A continuación enumero las conclusiones del estudio de acuerdo a los objetivos propuestos:

1. Se objetivaron diferencias significativas en los niveles séricos de algunos de los marcadores inflamatorios estudiados al comparar los pacientes con enfermedad vascular previa frente a aquellos sin enfermedad cardiovascular previa. El grupo de pacientes sin enfermedad cardiovascular presentaron niveles significativamente inferiores de Proteína C Reactiva y de IL5 y significativamente superiores de IL1b e IL6 a los de los pacientes con enfermedad previa.
  
2. Se objetivaron diferencias significativas en los niveles séricos de algunos de los marcadores inflamatorios estudiados al contrastarlos según los factores de riesgo y las categorías de control definidas en el Adult Treatment Panel III (ATP III), concretamente Hipertensión arterial, Perfil lipídico (c-LDL y c-HDL) y Síndrome metabólico.
  - 2.1. Respecto a la Hipertensión arterial: pese a que la existencia del antecedente de Hipertensión arterial se asoció de forma significativa e independiente con un nivel elevado de VCAM1, no se detectó una asociación lineal significativa independiente entre el grado de control de la hipertensión arterial y niveles elevados de marcadores inflamatorios.

2.2. Respecto al perfil lipídico LDL, los niveles de IL1b, IL6 e IL13 fueron significativamente inferiores en las categorías de control del LDL-c definidas como Óptimo, Perióptimo y Borderline alto en comparación a las categorías Alto o Muy Alto. Sin embargo, ajustado al resto de los factores de riesgo, sólo se detectó como independiente de forma significativa una relación lineal inversa entre los niveles de c-LDL y los de VCAM1.

2.3. Respecto a los niveles de C-HDL, los niveles de PCR, IL 1b, IL6 y AchSp60 fueron significativamente superiores en las pacientes con HDL-c menor de 40mg/dl. Se objetivo una relación lineal independiente al resto de los factores de riesgo entre tener HDL-c menor de 40 mg/dl y niveles elevados de PCR.

2.4. Respecto del Síndrome Metabólico, se detectaron niveles significativamente elevados de PCR, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-2, TNF- $\alpha$  e IL-6 en los pacientes con Síndrome Metabólico, pero no se detectaron diferencias significativas en los pacientes con Síndrome Metabólico Premórbido. La condición de tener Síndrome Metabólico se asoció de forma significativa e independiente a tener niveles elevados de PCR y TNF- $\alpha$ , y el ser diabético se asoció de forma significativamente e independiente a tener niveles elevados de AchSp60.

3. Las escalas de riesgo cardiovascular aplicadas presentaron una correlación moderada a fuerte entre sí (Dorica, Regicor, Framingham) y débil – moderada con la escala de mortalidad cardiovascular del Score. Se encontraron diferencias significativas en la clasificación de riesgo cardiovascular bajo, moderado, alto y muy alto entre las diversas escalas utilizadas.

4. Se detectaron diferencias significativas entre los niveles de marcadores inflamatorios y el riesgo cardiovascular estimado por las diferentes escalas:
  - 4.1. En el grupo de pacientes sin evento cardiovascular previo se evidenciaron niveles significativamente superiores de PCR y Achsp60 en las categorías de riesgo Alto o Muy Alto respecto a las categorías de Moderado o Bajo riesgo, según las escalas de estimación del riesgo cardiovascular de Framingham D'Agostino, Framingham de Wilson, Framingham para eventos duros y DORICA. Igualmente se detectaron niveles significativamente superiores de ICAM1 y VCAM1 en las categorías Alto o Muy Alto riesgo respecto a las categorías de Moderado o Bajo riesgo, según las escalas de SCORE.
  - 4.2. Las asociaciones descritas se mantuvieron significativas una vez ajustadas al tratamiento con estatinas y al índice de masa corporal pero no se encontró significación estadística al ajustar por los factores de riesgo cardiovascular habituales en la determinación del riesgo.
  - 4.3. En el grupo de pacientes que habían sufrido un evento cardiovascular previo se detectaron niveles significativamente superiores de TNF- $\alpha$ , IL-13, IL-4 e VCAM1 en las categorías Alto o Muy Alto riesgo respecto a las categorías de Moderado o Bajo riesgo, según las escalas de Framingham para eventos subsecuentes.
  - 4.4. Se detectó una asociación significativa entre tener niveles elevados de TNF- $\alpha$  y presentar un elevado riesgo cardiovascular según la escala de Framingham para eventos subsecuentes, que fue independiente de estar tratado con estatinas o tener un IMC elevado, sin embargo, no se evidenció que esta asociación fuera independiente de los factores de riesgo cardiovascular.





**Bibliografía**



1. WHO, *World Health Statistics*. 2011, (World Health Organization).
2. WHO. *Enfermedades cardiovasculares*. Nota de prensa 2011 [cited 2012 Febrero]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>.
3. Beaglehole, R. and R. Bonita, *Global public health: a scorecard*. Lancet, 2008. **372**(9654): p. 1988-96.
4. WHO, *The global burden of disease: update 2004*. 2008, Geneva: World Health Organization.
5. (IOM), I.o.M., *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health.*, B.B.K. Valentín Fuster, Editor. 2010, The National Academies Press: Washington, DC.
6. WHO, *Global Health Observatory Map Gallery* 2008, World Health Organization.
7. Network, E.H., *Cardiovascular disease statistics*. 2008.
8. Eurostat (2012) *Circulatory diseases: main causes of death for persons aged 65 and more in Europe, 2009*.
9. Eurostat, *Death due to ischaemic heart diseases, by gender* [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public\\_health/data\\_public\\_health/main\\_tables](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/public_health/data_public_health/main_tables), Consultado el 07/03/2011.
10. (INE), I.N.d.E. *Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Series europeas*. [http://www.ine.es/inebmenu/mnu\\_salud.htm](http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm) Febrero 2012 08/02/2012.
11. (INE), I.N.d.E., *Defunciones según la Causa de Muerte. Resultados Nacionales*. 2012, Instituto Nacional de Estadística.
12. (INE), I.N.d.E., *Defunciones según la Causa de Muerte. Resultados por comunidad autónoma de residencia* 2012, Instituto Nacional de Estadística.
13. Capewell, S., C.E. Morrison, and J.J. McMurray, *Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994*. Heart, 1999. **81**(4): p. 380-6.
14. Unal, B., J.A. Critchley, and S. Capewell, *Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000*. Circulation, 2004. **109**(9): p. 1101-7.
15. Smolina, K., et al., *Determinants of the decline in mortality from acute myocardial infarction in England between 2002 and 2010: linked national database study*. Bmj, 2012. **344**: p. d8059.
16. Hardoon, S.L., et al., *How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study*. Circulation, 2008. **117**(5): p. 598-604.
17. Badosz, P., et al., *Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study*. Bmj, 2012. **344**: p. d8136.
18. Palmieri, L., et al., *Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000*. Am J Public Health, 2010. **100**(4): p. 684-92.
19. Bjorck, L., et al., *Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002*. Eur Heart J, 2009. **30**(9): p. 1046-56.
20. Flores-Mateo, G., et al., *[Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a mediterranean population: Spain 1988-2005]*. Rev Esp Cardiol, 2011. **64**(11): p. 988-96.
21. Wijeyundera, H.C., et al., *Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005*. Jama, 2010. **303**(18): p. 1841-7.
22. Hunink, M.G., et al., *The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment*. Jama, 1997. **277**(7): p. 535-42.
23. Ford, E.S., et al., *Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000*. N Engl J Med, 2007. **356**(23): p. 2388-98.
24. WHO, *Global health risk: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: World Health Organization, 2009.
25. Lopez, A.D., et al., *Measuring the Global Burden of Disease and Risk Factors, 1990-2001*.

- 2006.
26. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. Lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
  27. Iqbal, R., et al., *Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study*. Circulation, 2008. **118**(19): p. 1929-37.
  28. Kuulasmaa, K., et al., *Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations*. Lancet, 2000. **355**(9205): p. 675-87.
  29. Ferrieres, J., *The French paradox: lessons for other countries*. Heart, 2004. **90**(1): p. 107-11.
  30. Masia, R., et al., *High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. REGICOR Investigators*. J Epidemiol Community Health, 1998. **52**(11): p. 707-15.
  31. Grau, M., et al., *[Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]*. Rev Esp Cardiol, 2011. **64**(4): p. 295-304.
  32. Baena-Diez, J.M., et al., *[Risk factor treatment and control in relation to coronary disease risk in the Spanish population of the DARIOS Study]*. Rev Esp Cardiol, 2011. **64**(9): p. 766-73.
  33. Fuster, V., et al., *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1)*. N Engl J Med, 1992. **326**(4): p. 242-50.
  34. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis--an update*. N Engl J Med, 1986. **314**(8): p. 488-500.
  35. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
  36. Fuster, V., et al., *Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis. Evolving concepts*. Circulation, 1990. **82**(3 Suppl): p. II47-59.
  37. Libby, P., et al., *Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice*. Circ J, 2010. **74**(2): p. 213-20.
  38. Hansson, G.K. and P. Libby, *The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword*. Nat Rev Immunol, 2006. **6**(7): p. 508-19.
  39. Caligiuri, G., et al., *Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice*. J Clin Invest, 2002. **109**(6): p. 745-53.
  40. Hartvigsen, K., et al., *The role of innate immunity in atherogenesis*. J Lipid Res, 2009. **50 Suppl**: p. S388-93.
  41. Chou, M.Y., et al., *Oxidation-specific epitopes are dominant targets of innate natural antibodies in mice and humans*. J Clin Invest, 2009. **119**(5): p. 1335-49.
  42. Swirski, F.K., et al., *Monocyte accumulation in mouse atherogenesis is progressive and proportional to extent of disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(27): p. 10340-5.
  43. Kannel, W.B., *Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham*. Am J Cardiol, 1976. **37**(2): p. 269-82.
  44. Calabro, P., E. Golia, and E.T. Yeh, *CRP and the risk of atherosclerotic events*. Semin Immunopathol, 2009. **31**(1): p. 79-94.
  45. Ouchi, N., et al., *Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue*. Circulation, 2003. **107**(5): p. 671-4.
  46. Calabro, P., et al., *Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(6): p. 1112-3.
  47. Singh, P., et al., *Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(9): p. e302-7.
  48. Inoue, T., et al., *Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(2): p. 239-45.

49. Hattori, Y., M. Matsumura, and K. Kasai, *Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein*. *Cardiovasc Res*, 2003. **58**(1): p. 186-95.
50. Verma, S., et al., *A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis*. *Circulation*, 2002. **106**(8): p. 913-9.
51. Pasceri, V., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, *Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells*. *Circulation*, 2000. **102**(18): p. 2165-8.
52. Zwaka, T.P., V. Hombach, and J. Torzewski, *C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis*. *Circulation*, 2001. **103**(9): p. 1194-7.
53. Klouche, M., et al., *Atherogenic properties of enzymatically degraded LDL: selective induction of MCP-1 and cytotoxic effects on human macrophages*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. **18**(9): p. 1376-85.
54. Li, L., et al., *C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction*. *Circ Res*, 2004. **95**(9): p. 877-83.
55. Wang, C.H., et al., *C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle*. *Circulation*, 2003. **107**(13): p. 1783-90.
56. Wadham, C., et al., *High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity*. *Circulation*, 2004. **109**(17): p. 2116-22.
57. Kim, S.J., et al., *Opsonization of apoptotic cells and its effect on macrophage and T cell immune responses*. *Ann N Y Acad Sci*, 2003. **987**: p. 68-78.
58. Yamashita, H., et al., *Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris*. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(2): p. 133-6.
59. Yasojima, K., et al., *Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques*. *Am J Pathol*, 2001. **158**(3): p. 1039-51.
60. Szalai, A.J., et al., *Complement-dependent acute-phase expression of C-reactive protein and serum amyloid P-component*. *J Immunol*, 2000. **165**(2): p. 1030-5.
61. Cirillo, P., et al., *C-reactive protein induces tissue factor expression and promotes smooth muscle and endothelial cell proliferation*. *Cardiovasc Res*, 2005. **68**(1): p. 47-55.
62. Singh, U., S. Devaraj, and I. Jialal, *C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: evidence that C-reactive protein is a procoagulant*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(10): p. 2216-21.
63. Verma, S., et al., *C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease*. *Circulation*, 2004. **109**(17): p. 2058-67.
64. Ridker, P.M., et al., *Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(14): p. 973-9.
65. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women*. *N Engl J Med*, 2000. **342**(12): p. 836-43.
66. Blankenberg, S., et al., *Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project*. *Circulation*, 2010. **121**(22): p. 2388-97.
67. Ballantyne, C.M., et al., *Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *Circulation*, 2004. **109**(7): p. 837-42.
68. Pai, J.K., et al., *Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(25): p. 2599-610.
69. Koenig, W., et al., *C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study*,

- 1984 to 1992. *Circulation*, 1999. **99**(2): p. 237-42.
70. Danesh, J., et al., *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. *N Engl J Med*, 2004. **350**(14): p. 1387-97.
71. Cushman, M., et al., *C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study*. *Circulation*, 2005. **112**(1): p. 25-31.
72. Ridker, P.M., et al., *Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(20): p. 1557-65.
73. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women*. *Circulation*, 2003. **107**(3): p. 391-7.
74. Pradhan, A.D. and P.M. Ridker, *Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis?* *Eur Heart J*, 2002. **23**(11): p. 831-4.
75. Ridker, P.M., et al., *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score*. *Jama*, 2007. **297**(6): p. 611-9.
76. Ridker, P.M., et al., *C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men*. *Circulation*, 2008. **118**(22): p. 2243-51, 4p following 2251.
77. Ridker, P.M., et al., *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(21): p. 2195-207.
78. Pearson, T.A., et al., *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association*. *Circulation*, 2003. **107**(3): p. 499-511.
79. Leon, M.L. and S.H. Zuckerman, *Gamma interferon: a central mediator in atherosclerosis*. *Inflamm Res*, 2005. **54**(10): p. 395-411.
80. McLaren, J.E. and D.P. Ramji, *Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis*. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009. **20**(2): p. 125-35.
81. Nakagawa, T., et al., *Oxidized LDL increases and interferon-gamma decreases expression of CD36 in human monocyte-derived macrophages*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. **18**(8): p. 1350-7.
82. Geng, Y.J. and G.K. Hansson, *Interferon-gamma inhibits scavenger receptor expression and foam cell formation in human monocyte-derived macrophages*. *J Clin Invest*, 1992. **89**(4): p. 1322-30.
83. Wuttge, D.M., et al., *CXCL16/SR-PSOX is an interferon-gamma-regulated chemokine and scavenger receptor expressed in atherosclerotic lesions*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(4): p. 750-5.
84. Reiss, A.B., et al., *Interferon-gamma impedes reverse cholesterol transport and promotes foam cell transformation in THP-1 human monocytes/macrophages*. *Med Sci Monit*, 2004. **10**(11): p. BR420-5.
85. Mead, J.R. and D.P. Ramji, *The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis*. *Cardiovasc Res*, 2002. **55**(2): p. 261-9.
86. Jonasson, L., et al., *Interferon-gamma inhibits lipoprotein lipase in human monocyte-derived macrophages*. *Biochim Biophys Acta*, 1990. **1053**(1): p. 43-8.
87. Fong, L.G., T.S. Albert, and S.E. Hom, *Inhibition of the macrophage-induced oxidation of low density lipoprotein by interferon-gamma*. *J Lipid Res*, 1994. **35**(5): p. 893-904.
88. Inagaki, Y., et al., *Interferon-gamma-induced apoptosis and activation of THP-1 macrophages*. *Life Sci*, 2002. **71**(21): p. 2499-508.
89. Gimbrone, M.A., Jr., *Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis*. *Am J Pathol*, 1999. **155**(1): p. 1-5.
90. Kleinbongard, P., G. Heusch, and R. Schulz, *TNFalpha in atherosclerosis, myocardial*

- ischemia/reperfusion and heart failure*. Pharmacol Ther. **127**(3): p. 295-314.
91. Bruunsgaard, H., M. Pedersen, and B.K. Pedersen, *Aging and proinflammatory cytokines*. Curr Opin Hematol, 2001. **8**(3): p. 131-6.
  92. McKellar, G.E., et al., *Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease*. Nat Rev Cardiol, 2009. **6**(6): p. 410-7.
  93. Bergh, N., et al., *Influence of TNF-alpha and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes*. Biochem Biophys Res Commun, 2009. **385**(3): p. 314-8.
  94. Neumann, P., N. Gertzberg, and A. Johnson, *TNF-alpha induces a decrease in eNOS promoter activity*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004. **286**(2): p. L452-9.
  95. Gebhard, C., et al., *Guggulsterone, an anti-inflammatory phytosterol, inhibits tissue factor and arterial thrombosis*. Basic Res Cardiol, 2009. **104**(3): p. 285-94.
  96. Chia, S., et al., *Intra-arterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(4): p. 695-701.
  97. Chappell, D., et al., *TNF-alpha induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin*. Basic Res Cardiol, 2009. **104**(1): p. 78-89.
  98. Goetze, S., et al., *TNF-alpha-induced migration of vascular smooth muscle cells is MAPK dependent*. Hypertension, 1999. **33**(1 Pt 2): p. 183-9.
  99. Branen, L., et al., *Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(11): p. 2137-42.
  100. Levine, B., et al., *Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure*. N Engl J Med, 1990. **323**(4): p. 236-41.
  101. Tuomisto, K., et al., *C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study*. Thromb Haemost, 2006. **95**(3): p. 511-8.
  102. de Vries, J.E., *Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10*. Ann Med, 1995. **27**(5): p. 537-41.
  103. Frostegard, J., et al., *Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines*. Atherosclerosis, 1999. **145**(1): p. 33-43.
  104. de Waal Malefyt, R., et al., *Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes*. J Exp Med, 1991. **174**(5): p. 1209-20.
  105. Andersson, J., P. Libby, and G.K. Hansson, *Adaptive immunity and atherosclerosis*. Clin Immunol. **134**(1): p. 33-46.
  106. Cohen, S.B., et al., *Interleukin-10 rescues T cells from apoptotic cell death: association with an upregulation of Bcl-2*. Immunology, 1997. **92**(1): p. 1-5.
  107. Ramani, M., et al., *Interleukin-10 inhibits endotoxin-induced tissue factor mRNA production by human monocytes*. FEBS Lett, 1993. **334**(1): p. 114-6.
  108. Lee, Y.W., et al., *Interleukin-4, Oxidative Stress, Vascular Inflammation and Atherosclerosis*. Biomol Ther (Seoul). **18**(2): p. 135-144.
  109. Binder, C.J., et al., *IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis*. J Clin Invest, 2004. **114**(3): p. 427-37.
  110. Sampi, M., et al., *Plasma interleukin-5 levels are related to antibodies binding to oxidized low-density lipoprotein and to decreased subclinical atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(17): p. 1370-8.
  111. Huang, J., et al., *Role of endothelial lipase in atherosclerosis*. Transl Res. **156**(1): p. 1-6.
  112. Xu, Q., et al., *Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population*. Circulation, 2000. **102**(1): p. 14-20.
  113. Elkind, M.S., et al., *Interleukin-2 levels are associated with carotid artery intima-media*

- thickness*. *Atherosclerosis*, 2005. **180**(1): p. 181-7.
114. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men*. *Circulation*, 2000. **101**(15): p. 1767-72.
115. Shah, P.K., *Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: are they ready for prime time*. *Circulation*, 2000. **101**(15): p. 1758-9.
116. Cesari, M., et al., *Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study*. *Circulation*, 2003. **108**(19): p. 2317-22.
117. Ikonomidis, I., et al., *Multimarker approach in cardiovascular risk prediction*. *Dis Markers*, 2009. **26**(5-6): p. 273-85.
118. Martin-Ventura, J.L., et al., *Biomarkers in cardiovascular medicine*. *Rev Esp Cardiol*, 2009. **62**(6): p. 677-88.
119. Ridker, P.M., et al., *Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men*. *Lancet*, 1998. **351**(9096): p. 88-92.
120. Hwang, S.J., et al., *Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study*. *Circulation*, 1997. **96**(12): p. 4219-25.
121. Blankenberg, S., et al., *Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease*. *Circulation*, 2001. **104**(12): p. 1336-42.
122. Mulvihill, N.T., et al., *Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules*. *Heart*, 2001. **85**(6): p. 623-7.
123. Empana, J.P., et al., *Contribution of novel biomarkers to incident stable angina and acute coronary syndrome: the PRIME Study*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(16): p. 1966-74.
124. Pockley, A.G., et al., *Circulating heat shock protein 60 is associated with early cardiovascular disease*. *Hypertension*, 2000. **36**(2): p. 303-7.
125. Chen, W., et al., *Human 60-kDa heat-shock protein: a danger signal to the innate immune system*. *J Immunol*, 1999. **162**(6): p. 3212-9.
126. Kol, A., et al., *Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression*. *Circulation*, 1998. **98**(4): p. 300-7.
127. Dybdahl, B., et al., *Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction*. *Heart*, 2005. **91**(3): p. 299-304.
128. Zhang, X., et al., *Elevated heat shock protein 60 levels are associated with higher risk of coronary heart disease in Chinese*. *Circulation*, 2008. **118**(25): p. 2687-93.
129. Magnus, P. and R. Beaglehole, *The real contribution of the major risk factors to the coronary epidemics: time to end the "only-50%" myth*. *Arch Intern Med*, 2001. **161**(22): p. 2657-60.
130. Hamburg, N.M., et al., *Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2008. **117**(19): p. 2467-74.
131. Vasan, R.S., et al., *Association of leukocyte telomere length with circulating biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2008. **117**(9): p. 1138-44.
132. Marrugat, J., et al., *[Relative validity of the 10-year cardiovascular risk estimate in a population cohort of the REGICOR study]*. *Rev Esp Cardiol*, 2011. **64**(5): p. 385-94.
133. Khot, U.N., et al., *Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease*. *Jama*, 2003. **290**(7): p. 898-904.
134. Marrugat, J., et al., *Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study*. *J Epidemiol Community Health*, 2007. **61**(1): p. 40-7.
135. Grau, M. and J. Marrugat, *[Risk functions and the primary prevention of cardiovascular disease]*. *Rev Esp Cardiol*, 2008. **61**(4): p. 404-16.
136. Han, T.S., et al., *Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk*

- factors: prevalence study in a random sample. *Bmj*, 1995. **311**(7017): p. 1401-5.
137. Rosito, G.A., et al., *Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2008. **117**(5): p. 605-13.
  138. Anderson, K.M., et al., *An updated coronary risk profile. A statement for health professionals*. *Circulation*, 1991. **83**(1): p. 356-62.
  139. Levy, D., et al., *Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study*. *Am Heart J*, 1990. **119**(3 Pt 2): p. 712-7; discussion 717.
  140. Gotto, A.M., Jr. and S.M. Grundy, *Lowering LDL cholesterol: questions from recent meta-analyses and subset analyses of clinical trial Data Issues from the Interdisciplinary Council on Reducing the Risk for Coronary Heart Disease, ninth Council meeting*. *Circulation*, 1999. **99**(8): p. E1-7.
  141. Grundy, S.M., et al., *Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association*. *Circulation*, 1999. **100**(10): p. 1134-46.
  142. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *Jama*, 2001. **285**(19): p. 2486-97.
  143. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. *Diabet Med*, 1998. **15**(7): p. 539-53.
  144. Balkau, B., A. Forhan, and E. Eschwege, *Two hour plasma glucose is not unequivocally predictive for early death in men with impaired fasting glucose: more results from the Paris Prospective Study*. *Diabetologia*, 2002. **45**(9): p. 1224-30.
  145. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*. *Circulation*, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
  146. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. *Circulation*, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
  147. Simmons, R.K., et al., *The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation*. *Diabetologia*, 2010. **53**(4): p. 600-5.
  148. Laclaustra, M., et al., *Metabolic syndrome and coronary heart disease among Spanish male workers: A case-control study of MESYAS*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010.
  149. Sattar, N., et al., *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. *Circulation*, 2003. **108**(4): p. 414-9.
  150. Lean, M.E., T.S. Han, and C.E. Morrison, *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*. *Bmj*, 1995. **311**(6998): p. 158-61.
  151. Wannamethee, S.G., et al., *Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus*. *Arch Intern Med*, 2005. **165**(22): p. 2644-50.
  152. Banegas, J.R., et al., *Association between awareness, treatment, and control of hypertension, and quality of life among older adults in Spain*. *Am J Hypertens*, 2006. **19**(7): p. 686-93.
  153. Kannel, W.B., D. McGee, and T. Gordon, *A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study*. *Am J Cardiol*, 1976. **38**(1): p. 46-51.
  154. Anderson, K.M., et al., *Cardiovascular disease risk profiles*. *Am Heart J*, 1991. **121**(1 Pt 2): p. 293-8.
  155. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*.

- Circulation, 1998. **97**(18): p. 1837-47.
156. Grundy, S.M., *Primary prevention of coronary heart disease: integrating risk assessment with intervention*. Circulation, 1999. **100**(9): p. 988-98.
  157. D'Agostino, R.B., et al., *Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study*. Am Heart J, 2000. **139**(2 Pt 1): p. 272-81.
  158. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2008. **117**(6): p. 743-53.
  159. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. Eur Heart J, 2003. **24**(11): p. 987-1003.
  160. Marrugat, J., et al., *[Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function]*. Rev Esp Cardiol, 2003. **56**(3): p. 253-61.
  161. Marrugat, J., et al., *An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas*. J Epidemiol Community Health, 2003. **57**(8): p. 634-8.
  162. Ramos, R., et al., *[Comparison of population coronary heart disease risk estimated by the Framingham original and REGICOR calibrated functions]*. Med Clin (Barc), 2003. **121**(14): p. 521-6.
  163. Marrugat, J., R. Elosua, and H. Marti, *[Epidemiology of ischaemic heart disease in Spain: estimation of the number of cases and trends from 1997 to 2005]*. Rev Esp Cardiol, 2002. **55**(4): p. 337-46.
  164. Aranceta, J., et al., *[Tables of coronary risk evaluation adapted to the Spanish population: the DORICA study]*. Med Clin (Barc), 2004. **123**(18): p. 686-91.
  165. Alvarez-Leon, E.E., et al., *[Hospital resources and myocardial infarction case fatality. The IBERICA study]*. Rev Esp Cardiol, 2004. **57**(6): p. 514-23.
  166. Tunstall-Pedoe, H., *The Dundee coronary risk-disk for management of change in risk factors*. Bmj, 1991. **303**(6805): p. 744-7.
  167. Jackson, R., *Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide*. Bmj, 2000. **320**(7236): p. 709-10.
  168. Tunstall-Pedoe, H., *Cardiovascular Risk and Risk Scores: ASSIGN, Framingham, QRISK and others: how to choose*. Heart, 2011. **97**(6): p. 442-4.
  169. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*. Circulation, 2002. **105**(3): p. 310-5.
  170. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring*. Jama, 2004. **291**(18): p. 2204-11.
  171. Tzoulaki, I., et al., *Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study*. Eur Heart J, 2007. **28**(3): p. 354-62.
  172. Morrison, A.C., et al., *Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(1): p. 28-35.
  173. Newman, A.B., et al., *Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. **19**(3): p. 538-45.
  174. Missiou, A., et al., *Tumor necrosis factor receptor-associated factor 1 (TRAF1) deficiency attenuates atherosclerosis in mice by impairing monocyte recruitment to the vessel wall*. Circulation, 2010. **121**(18): p. 2033-44.
  175. Fox, C.S., et al., *Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring*. Jama, 2004. **291**(23): p. 2851-5.
  176. Daviglius, M.L., et al., *Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality*. Jama, 2004. **292**(13): p. 1588-92.
  177. Fowkes, F.G., et al., *Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients*

- with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*, 2006. **27**(15): p. 1861-7.
178. Plaza Perez, I., et al., [Control of cholesterolemia in Spain, 2000. A tool for cardiovascular prevention]. *Rev Esp Cardiol*, 2000. **53**(6): p. 815-37.
179. Sun, J., et al., Deficiency of antigen-presenting cell invariant chain reduces atherosclerosis in mice. *Circulation*, 2010. **122**(8): p. 808-20.
180. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*, 1997. **157**(21): p. 2413-46.
181. Eldrup, N., et al., Ankle brachial index, C-reactive protein, and central augmentation index to identify individuals with severe atherosclerosis. *Eur Heart J*, 2006. **27**(3): p. 316-22.
182. Comin, E., et al., [Estimating cardiovascular risk in Spain using different algorithms]. *Rev Esp Cardiol*, 2007. **60**(7): p. 693-702.
183. Marrugat, J. and J. Sala, [New instruments, same risks]. *Rev Esp Cardiol*, 2007. **60**(5): p. 464-7.
184. Braunwald, E., Epilogue: what do clinicians expect from imagers? *J Am Coll Cardiol*, 2006. **47**(8 Suppl): p. C101-3.
185. Taylor, A.J., C.N. Merz, and J.E. Udelson, 34th Bethesda Conference: Executive summary--can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(11): p. 1860-2.
186. Naghavi, M., et al., From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*, 2003. **108**(15): p. 1772-8.
187. Naghavi, M., et al., From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 2003. **108**(14): p. 1664-72.
188. Naghavi, M., et al., From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*, 2006. **98**(2A): p. 2H-15H.
189. Ridker, P.M., Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003. **107**(3): p. 363-9.
190. Fernandez-Miranda, C., [New perspectives in the measurement of cardiovascular risk: explorations to detect subclinical atherosclerosis and inflammation markers]. *Med Clin (Barc)*, 2007. **128**(9): p. 344-51.
191. Folsom, A.R., et al., An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(13): p. 1368-73.
192. Ridker, P.M., et al., C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 2005. **352**(1): p. 20-8.
193. Nissen, S.E., et al., Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005. **352**(1): p. 29-38.
194. D'Agostino, R.B., Sr., et al., Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama*, 2001. **286**(2): p. 180-7.
195. Mancia, G., et al., [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol*, 2007. **60**(9): p. 968 e1-94.
196. INE-CAM, Instituto Nacional de Estadística de Comunidad Autónoma de Madrid.
197. Grau, M., et al., [Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]. *Rev Esp Cardiol*. **64**(4): p. 295-304.
198. Medrano, M.J., et al., [Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies]. *Med Clin (Barc)*, 2005. **124**(16): p. 606-12.
199. Sanchez, R.G., et al., [The EPICARDIAN project, a cohort study on cardiovascular diseases and risk factors among the elderly in Spain: methodological aspects and major demographic findings]. *Rev Esp Salud Publica*, 2004. **78**(2): p. 243-55.

200. Novella, B., et al., [Ten-year incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in the elderly population of Madrid]. *Rev Esp Cardiol*, 2008. **61**(11): p. 1140-9.
201. Coca, A., et al., [Treatment and control of cardiovascular risk in primary care in Spain. The PREVENCAT study]. *Med Clin (Barc)*, 2006. **126**(6): p. 201-5.
202. Lopez Suarez, A., et al., [Prevalence of obesity, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome in over 50-year-olds in Sanlucar de Barrameda, Spain]. *Rev Esp Cardiol*, 2008. **61**(11): p. 1150-8.
203. Basterra-Gortari, F.J., et al., [Trends in obesity, diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia in Spain (1997-2003)]. *Med Clin (Barc)*, 2007. **129**(11): p. 405-8.
204. Banegas, J.R., et al., Blood pressure in Spain: distribution, awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*, 1998. **32**(6): p. 998-1002.
205. Banegas, J.R., et al., Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*, 2002. **20**(11): p. 2157-64.
206. Gutierrez-Misis, A., et al., Prevalence and incidence of hypertension in a population cohort of people aged 65 years or older in Spain. *J Hypertens*, 2011. **29**(10): p. 1863-70.
207. Baena Diez, J.M., et al., [Cardiovascular disease epidemiology and risk factors in primary care]. *Rev Esp Cardiol*, 2005. **58**(4): p. 367-73.
208. de Velasco, J.A., et al., [Risk factor prevalence and drug treatment in coronary patients at hospital discharge. Results of a national multicenter registry (3C Program)]. *Rev Esp Cardiol*, 2001. **54**(2): p. 159-68.
209. De Velasco, J.A., et al., [New data on secondary prevention of myocardial infarction in Spain. Results of the PREVESE II study]. *Rev Esp Cardiol*, 2002. **55**(8): p. 801-9.
210. Aros, F., et al., [Management of myocardial infarction in Spain in the year 2000. The PRIAMHO II study]. *Rev Esp Cardiol*, 2003. **56**(12): p. 1165-73.
211. Martinez, M.A., et al., Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study. *Metabolism*, 2008. **57**(9): p. 1232-40.
212. Fernandez-Berges, D., et al., Metabolic Syndrome in Spain: Prevalence and Coronary Risk Associated With Harmonized Definition and WHO Proposal. DARIOS Study. *Rev Esp Cardiol*, 2012.
213. Fernandez-Berges, D., et al., [Prevalence of metabolic syndrome estimated with the new World Health Organization recommendations. The HERMEX study]. *Gac Sanit*, 2011. **25**(6): p. 519-24.
214. Alvarez-Sala, L.A., et al., [PREVENCAT study: control of cardiovascular risk in primary care]. *Med Clin (Barc)*, 2005. **124**(11): p. 406-10.
215. Babio, N., et al., Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009. **19**(8): p. 563-70.
216. Gavrila, D., et al., Prevalence of metabolic syndrome in Murcia Region, a southern European Mediterranean area with low cardiovascular risk and high obesity. *BMC Public Health*, 2011. **11**: p. 562.
217. Bernal-Lopez, M.R., et al., Why not use the HbA1c as a criterion of dysglycemia in the new definition of the metabolic syndrome? Impact of the new criteria in the prevalence of the metabolic syndrome in a Mediterranean urban population from Southern Europe (IMAP study. Multidisciplinary intervention in primary care). *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. **93**(2): p. e57-60.
218. Jover, A., et al., [Prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with acute coronary syndrome]. *Rev Esp Cardiol*, 2011. **64**(7): p. 579-86.
219. Seculi, E., et al., [Detection of cardiovascular risk factors in the reformed primary care network in Catalonia. Comparison between the years 1995 and 2000]. *Aten Primaria*, 2003. **31**(3): p. 156-62.

220. Conthe, P., et al., *Degree of control and delayed intensification of antihyperglycaemic treatment in type 2 diabetes mellitus patients in primary care in Spain*. Diabetes Res Clin Pract, 2011. **91**(1): p. 108-14.
221. Escobar, C., et al., *[Diabetes mellitus in hypertensive population attended in Primary Care in Spain. Blood pressure and lipid control rates]*. Rev Clin Esp, 2007. **207**(5): p. 221-7.
222. Rodriguez, A., et al., *Blood glucose control and quality of health care in non-insulin-treated patients with Type 2 diabetes in Spain: a retrospective and cross-sectional observational study*. Diabet Med, 2011. **28**(6): p. 731-40.
223. Llisterri Caro, J.L., et al., *[Blood pressure control in Spanish hypertensive patients in Primary Health Care Centres. PRESCAP 2002 Study]*. Med Clin (Barc), 2004. **122**(5): p. 165-71.
224. Benitez, M., et al., *[Control of blood pressure in a population of patients with hypertension and in a subgroup with hypertension and diabetes: relationship with characteristics of the health care center and the community]*. Aten Primaria, 2001. **28**(6): p. 373-80.
225. Mena Martin, F.J., et al., *[Cardiovascular risk factors in diabetic patients. Cross-sectional study in general population: Hortega study]*. An Med Interna, 2003. **20**(6): p. 292-6.
226. Banegas, J.R., et al., *Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain*. Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1338-44.
227. Cottone, S., et al., *C-reactive protein and intercellular adhesion molecule-1 are stronger predictors of oxidant stress than blood pressure in established hypertension*. J Hypertens, 2007. **25**(2): p. 423-8.
228. Parissis, J.T., et al., *Plasma profiles of peripheral monocyte-related inflammatory markers in patients with arterial hypertension. Correlations with plasma endothelin-1*. Int J Cardiol, 2002. **83**(1): p. 13-21.
229. Mazzone, A., et al., *Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules*. Clin Chem Lab Med, 2001. **39**(9): p. 822-6.
230. Madej, A., et al., *Plasma concentrations of adhesion molecules and chemokines in patients with essential hypertension*. Pharmacol Rep, 2005. **57**(6): p. 878-81.
231. Kuklinska, A.M., et al., *High-sensitivity C-reactive protein and total antioxidant status in patients with essential arterial hypertension and dyslipidemia*. Adv Med Sci, 2009. **54**(2): p. 225-32.
232. Magen, E., et al., *Resistant arterial hypertension is associated with higher blood levels of complement C3 and C-reactive protein*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2008. **10**(9): p. 677-83.
233. Preston, R.A., et al., *Effects of severe, uncontrolled hypertension on endothelial activation: soluble vascular cell adhesion molecule-1, soluble intercellular adhesion molecule-1 and von Willebrand factor*. J Hypertens, 2002. **20**(5): p. 871-7.
234. Hu, F.B., et al., *Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women*. Diabetes, 2004. **53**(3): p. 693-700.
235. Han, T.S., et al., *Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study*. Diabetes Care, 2002. **25**(11): p. 2016-21.
236. Mojahedi, M.J., et al., *Elevated serum C-reactive protein level and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus*. Iran J Kidney Dis, 2009. **3**(1): p. 12-6.
237. Choudhary, N. and R.S. Ahlawat, *Interleukin-6 and C-reactive protein in pathogenesis of diabetic nephropathy: new evidence linking inflammation, glycemic control, and microalbuminuria*. Iran J Kidney Dis, 2008. **2**(2): p. 72-9.
238. Ray, I., et al., *A study of the association of micro-albuminuria and C-reactive protein (CRP) in normotensive diabetic and hypertensive diabetic patients*. J Indian Med Assoc, 2011. **109**(6): p. 428-9.
239. Schram, M.T., et al., *Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes--the EURODIAB*

- Prospective Complications Study*. Diabetologia, 2005. **48**(2): p. 370-8.
240. Duvnjak, L. and M. Duvnjak, *The metabolic syndrome - an ongoing story*. J Physiol Pharmacol, 2009. **60 Suppl 7**: p. 19-24.
241. Vykoukal, D. and M.G. Davies, *Vascular biology of metabolic syndrome*. J Vasc Surg, 2011. **54**(3): p. 819-31.
242. Devaraj, S., U. Singh, and I. Jialal, *Human C-reactive protein and the metabolic syndrome*. Curr Opin Lipidol, 2009. **20**(3): p. 182-9.
243. Ishikawa, S., et al., *Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population: JMS Cohort Study*. Circ J, 2007. **71**(1): p. 26-31.
244. Glund, S. and A. Krook, *Role of interleukin-6 signalling in glucose and lipid metabolism*. Acta Physiol (Oxf), 2008. **192**(1): p. 37-48.
245. el-Mesallamy, H., S. Suwailem, and N. Hamdy, *Evaluation of C-reactive protein, endothelin-1, adhesion molecule(s), and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients*. Mediators Inflamm, 2007. **2007**: p. 73635.
246. Takeuchi, N., et al., *The effect of cigarette smoking on soluble adhesion molecules in middle-aged patients with Type 2 diabetes mellitus*. Diabet Med, 2002. **19**(1): p. 57-64.
247. Thorand, B., et al., *Elevated markers of endothelial dysfunction predict type 2 diabetes mellitus in middle-aged men and women from the general population*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006. **26**(2): p. 398-405.
248. Hoogeveen, R.C., et al., *Circulating oxidised low-density lipoprotein and intercellular adhesion molecule-1 and risk of type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Diabetologia, 2007. **50**(1): p. 36-42.
249. Pauciullo, P., et al., *Tumor necrosis factor-alpha is a marker of familial combined hyperlipidemia, independently of metabolic syndrome*. Metabolism, 2008. **57**(4): p. 563-8.
250. Calan, M., et al., *Examination of adhesion molecules, homocysteine and hs-CRP in patients with polygenic hypercholesterolemia and isolated hypertriglyceridemia*. Intern Med, 2011. **50**(15): p. 1529-35.
251. Benitez, M.B., et al., *Endothelial and leukocyte adhesion molecules in primary hypertriglyceridemia*. Atherosclerosis, 2008. **197**(2): p. 679-87.
252. Libby, P., et al., *Lipid lowering improves endothelial functions*. Int J Cardiol, 2000. **74 Suppl 1**: p. S3-S10.
253. Frohlich, M., et al., *Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95)*. Eur Heart J, 2003. **24**(14): p. 1365-72.
254. Petrescu, F., S.C. Voican, and I. Silosi, *Tumor necrosis factor-alpha serum levels in healthy smokers and nonsmokers*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2010. **5**: p. 217-22.
255. Diez-Pina, J.M., et al., *Tumor necrosis factor alpha as a marker of systemic and local inflammation in "healthy" smokers*. Int J Gen Med, 2009. **2**: p. 9-14.
256. Hamer, M., et al., *Objectively measured secondhand smoke exposure and risk of cardiovascular disease: what is the mediating role of inflammatory and hemostatic factors?* J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(1): p. 18-23.
257. Jefferis, B.J., et al., *Secondhand smoke (SHS) exposure is associated with circulating markers of inflammation and endothelial function in adult men and women*. Atherosclerosis, 2010. **208**(2): p. 550-6.
258. Flouris, A.D., et al., *Cardiorespiratory and immune response to physical activity following exposure to a typical smoking environment*. Heart, 2010. **96**(11): p. 860-4.
259. Flouris, A.D., et al., *Acute and short-term effects of secondhand smoke on lung function and cytokine production*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **179**(11): p. 1029-33.
260. Reichert, V., et al., *A pilot study to examine the effects of smoking cessation on serum markers of inflammation in women at risk for cardiovascular disease*. Chest, 2009. **136**(1): p.

- 212-9.
261. St-Pierre, A.C., et al., *Inflammatory markers and long-term risk of ischemic heart disease in men A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study*. *Atherosclerosis*, 2005. **182**(2): p. 315-21.
262. Park, C.S., et al., *Relation between C-reactive protein, homocysteine levels, fibrinogen, and lipoprotein levels and leukocyte and platelet counts, and 10-year risk for cardiovascular disease among healthy adults in the USA*. *Am J Cardiol*, 2010. **105**(9): p. 1284-8.
263. de Ruijter, W., et al., *Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study*. *Bmj*, 2009. **338**: p. a3083.
264. Sattar, N., et al., *C-reactive protein and prediction of coronary heart disease and global vascular events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)*. *Circulation*, 2007. **115**(8): p. 981-9.
265. Bahadursingh, S., et al., *C-reactive protein: adjunct to cardiovascular risk assessment*. *West Indian Med J*, 2009. **58**(6): p. 551-5.